



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**  
MAIN TOPIC  
GASTROENTEROLOGY



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Калюжин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Федоскова Татьяна Германовна**, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Израилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

### EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

### EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova**, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov**, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenashaeva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich**, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Tat'yana G. Fedoskova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

### SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vizel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verfkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**РМЖ.  
Медицинское обозрение**

Т.4, № 5, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

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

Тираж 50 000 экз. Заказ № 283217

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).  
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования  
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ  
«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

**Дата выхода в свет**

29.09.2020

Главный редактор номера — профессор Т.В. Строкова

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Распространенность, факторы риска  
и этнические особенности неисследованной  
диспепсии**  
*В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких* ..... 263

**Влияние синдрома обструктивного  
апноэ/гиппноэ сна на экспрессию E-кадгерина  
в эпителии пищевода**  
*Ю.Я. Шелкович* ..... 268

**Функциональные нарушения пищеварения  
у детей раннего возраста.  
Результаты онлайн-анкетирования**  
*М.И. Дубровская, Е.И. Грязнова* ..... 274

**Оценка эффективности использования  
смеси на основе гидролизата сывороточного белка  
для нутритивной поддержки детей  
с детским церебральным параличом**  
*О.Н. Титова, Н.Н. Таран, Т.В. Строкова,  
И.А. Матинян, А.В. Келейникова, Е.В. Павловская* ..... 282

## ОБЗОРЫ

**Желчнокаменная болезнь:  
эпидемиологические данные, ключевые  
аспекты патогенеза и коморбидности,  
актуальные терапевтические мишени**  
*И.Г. Никитин, А.В. Волнухин* ..... 290

**Неинвазивная диагностика фиброза печени:  
возможности инструментальных методик  
на современном этапе**  
*Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков, О.В. Усольцева* ..... 297

**Изменения кишечной микробиоты  
как причина и потенциальная терапевтическая  
мишень при синдроме констипации**  
*И.А. Оганезова, О.И. Медведева* ..... 302

**Современные подходы к курации  
больных с ожирением**  
*В.А. Ахмедов, А.С. Гудим* ..... 308

**Russian  
Medical Inquiry**

T.4, № 5, 2020

Founder  
LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Inform»  
8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation  
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55  
E-mail: postmaster@doctormedia.ru  
URL: <https://www.rusmedreview.com/>

**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editor**

Janna G. Oganezova  
Marina V. Chelyukanova

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov,  
Vladimir V. Rochev

**Distribution**

Mikhail V. Kozakov,  
Elena A. Shintyapina,  
Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.  
The circulation of 50,000 copies. Order № 283217

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate  
PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service  
for Supervision of Communications,  
Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)  
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.  
As a result, the requirements of the Federal law  
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information  
Harmful to Their Health and Development»  
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.  
Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.  
Full or partial reprinting of materials without the written  
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

**Date of issue:**

September 29, 2020

Chief Editor of the Issue — professor Tat'yana V. Strokova

# Contents

## ORIGINAL ARTICLES

**Prevalence, risk factors,  
and ethnic characteristics  
of uninvestigated dyspepsia**  
*V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh* ..... 263

**Effect of obstructive sleep apnea-hypopnea  
syndrome on E-cadherin expression  
in esophageal epithelium**  
*Yu.Ya. Shelkovich* ..... 268

**Functional gastrointestinal disorders  
in infants and toddlers.  
Online survey results**  
*M.I. Dubrovskaya, E.J. Gryaznova* ..... 274

**Evaluation of the efficacy of using a mixture  
based on whey protein hydrolysate  
for nutritional supplementation of children  
with cerebral palsy**  
*O.N. Titova, N.N. Taran, T.V. Strokova,  
I.A. Matinyan, A.V. Keleynikoba, E.V. Pavlovskaya* ..... 282

## REVIEWS

**Cholelithiasis: epidemiological data,  
key aspects of the pathogenesis  
and comorbidity, relevant  
therapeutic targets**  
*I.G. Nikitin, A.V. Volnukhin* ..... 290

**Non-invasive diagnostics of liver fibrosis:  
recent data on the possibilities of instrumental  
techniques**  
*E.A. Kulebina, A.N. Surkov, O.V. Usoltseva* ..... 297

**Changes in intestinal microbiota as  
a cause and potential therapeutic target  
in constipation syndrome**  
*I.A. Oganezova, O.I. Medvedeva* ..... 302

**Modern methods to follow-up  
of obese patient**  
*V.A. Akhmedov, A.S. Gudim* ..... 308

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-263-267

## Распространенность, факторы риска и этнические особенности неисследованной диспепсии

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

НИИ МПС, Красноярск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** в нашей стране работы по исследованию распространенности диспепсии, выполненные с применением Римских критериев IV, единичны, что затрудняет объективное сопоставление российских и международных данных, в т. ч. с учетом этнических особенностей.

**Цель исследования:** изучить распространенность и факторы риска неисследованной диспепсии у коренных и некоренных жителей в сельской местности Республики Хакасия.

**Материал и методы:** проведен сплошной эпидемиологический скрининг (охват 93,4%) диспепсии в поселках Матур, Анчуй, Верхний Курлугаш, Нижние Сыры, Большой Бор, Большая Сея, Верхняя Сея, Инчул, Верхний Таштып Таштыпского района. Всего было обследовано 2080 некоренных жителей (европеоиды, 911 мужчин, средний возраст 43,6 года) и 2117 коренных жителей (хакасы, 978 мужчин, средний возраст 42,9 года). Изучение диспепсии осуществляли в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV. Выделяли эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром. В связи с тем что эндоскопическое обследование пациентов не применялось, диспепсию рассматривали как «неисследованную». У 566 европеоидов и 533 хакасов серологическим методом определяли наличие *Helicobacter pylori*. Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировали в стандартных анкетах с указанием социального статуса, жалоб, анамнеза и результатов объективного осмотра.

**Результаты исследования:** неисследованная диспепсия выявлена у 24,6% европеоидов и 19,2% хакасов ( $p < 0,001$ ). Гендерная принадлежность не влияла на распространенность диспепсии у хакасов. Среди европеоидов отмечена тенденция к большей распространенности диспепсии у женщин. Болевой вариант диспепсии преобладал у мужчин в обеих популяциях. Частота постпрандиального дистресс-синдрома среди европеоидов была значительно выше у женщин. Другими факторами риска диспепсии в обеих популяциях были возраст старше 50 лет, инфицирование *H. pylori*, курение 20 и более сигарет в день свыше 10 лет, наличие в анамнезе сведений о патологии желчного пузыря, перенесенного острого вирусного гепатита и гельминтозов.

**Заключение:** полученные данные позволяют говорить о влиянии этнической принадлежности на распространенность неисследованной диспепсии, в т. ч. в зависимости от гендерной принадлежности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неисследованная диспепсия, этнические особенности, *Helicobacter pylori*, распространенность, факторы риска.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Распространенность, факторы риска и этнические особенности неисследованной диспепсии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):263–267. DOI: 10.32364/2587–6821–2020–4–5–263–267.

## Prevalence, risk factors, and ethnic characteristics of uninvestigated dyspepsia

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Research Institute of Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** in our country, studies on the prevalence of dyspepsia performed using the Rome IV criteria are rare, which makes it difficult to objectively compare Russian and international data, including ethnic characteristics.

**Aim:** to study the prevalence and risk factors of uninvestigated dyspepsia in indigenous and foreign residents in rural areas of the Republic of Khakassia.

**Patients and Methods:** continuous epidemiological screening (coverage 93.4%) of dyspepsia was performed in the villages Matur, Anchul, Verkhniy Kurlugash, Nizhnie Siry, Bolshoy Bor, Bolshaya Seya, Verkhnyaya Seya, Inchul, Verkhniy Tashtyp of the Tashtyp district. A total of 2,080 newly-arrived residents (Caucasians, 911 males, average age 43.6 years) and 2,117 indigenous residents (Khakas, 978 males, average age 42.9 years) were surveyed. Dyspepsia was studied in accordance with the recommendations of the Rome IV criteria. Epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome were distinguished. Due to the fact that endoscopic examination of patients was not used, dyspepsia was considered as uninvestigated dyspepsia. The presence of *Helicobacter pylori* was determined serologically in 566 Caucasians and 533 Khakas. The results of clinical examination and interview (social status, complaints, medical history) were recorded in the standard questionnaires.

**Results:** uninvestigated dyspepsia was diagnosed in 24.6% of Caucasians and 19.2% of Khakas ( $p < 0.001$ ). Gender did not affect the prevalence of dyspepsia in Khakas. Among Caucasians, there was a tendency to more common detection of dyspepsia in women. The pain variant of dyspepsia prevailed in men in both populations. The incidence of postprandial distress syndrome among Caucasians was significantly higher in women. Other risk factors for dyspepsia in both populations were the following: age older than 50, *Helicobacter pylori* infection, smoking 20 or more cigarettes per day for more than 10 years, history of gallbladder pathology, acute viral hepatitis and helminthiasis.

**Conclusion:** the data obtained allow to consider the influence of ethnicity on the prevalence of uninvestigated dyspepsia, including depending on gender identity.

**KEYWORDS:** *uninvestigated dyspepsia, ethnic characteristics, Helicobacter pylori, prevalence, risk factors.*

**FOR CITATION:** *Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Prevalence, risk factors, and ethnic characteristics of uninvestigated dyspepsia. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):264–267. DOI: 10.32364/2587–6821–2020–4-5-263-267.*

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении 2–3 последних десятилетий функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) привлекают к себе повышенное внимание. Это связано с их высокой распространенностью [1], многофакторностью этиологической структуры [2] и патогенеза [3, 4], что обуславливает разнообразие схем ведения пациентов [5]. Римские критерии IV актуализировали высокую значимость диспепсии [6], которая снижает качество жизни пациентов [7] и представляет сложную задачу для диагностики и лечения [8]. К сожалению, в нашей стране работы по исследованию распространенности диспепсии, выполненные с применением Римских критериев IV, единичны, что затрудняет объективное сопоставление российских и международных данных.

**Цель исследования:** изучить распространенность и факторы риска неисследованной диспепсии у коренных и некоренных жителей в сельской местности Республики Хакасия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эпидемиологическое поперечное исследование диспепсии проведено в поселках Матур, Анчуль, Верхний Курлугаш, Нижние Сыры, Большой Бор, Большая Сея, Верхняя Сея, Инчул, Верхний Таштып Таштыпского района. Населенные пункты отобраны кустовым методом и представляют собой типичные места проживания коренных и некоренных жителей Хакасии. Скрининг проводили сплошным методом (охват 93,4%) по спискам населения, представленным местными органами управления. Для полноценного охвата населения активно использовали амбулаторный прием специально приглашенных лиц и подворовый обход. В рамках данной работы коренными жителями мы считали хакасов, некоренными — всех лиц другой этнической принадлежности. Более 95% обследованных некоренных жителей составляли европеоиды — русские, украинцы и белорусы.

Всего было обследовано 2080 некоренных жителей (911 мужчин, средний возраст 43,6 года) и 2117 коренных жителей (978 мужчин, средний возраст 42,9 года). Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировали в стандартных анкетах с указанием социального статуса, жалоб, анамнеза и результатов объективного осмотра.

Изучение диспепсии осуществляли в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV [6]. Под диспепсией понимали комплекс клинических симптомов в эпигастральной области, возникших не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза и отмечающихся в течение последних 3 мес. Выделяли эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). Под ЭБС понимали наличие беспокоящих (т. е. достаточно сильных, чтобы ограничивать обычную активность) болей и/или жжения в эпигастральной области с периодичностью один день в неделю и чаще. ПДС характеризовался возникновением беспокоящей тяжести после приема пищи и/или чувства раннего насыщения (не допускающего употребления порции обычного размера) с периодичностью 3 дня в неделю и чаще. С учетом того, что эндоскопическое обследование пациентов не применялось, мы рассматривали диспепсию как «неисследованную» (*uninvestigated*

*dyspepsia*) в соответствии с рекомендациями Американской гастроэнтерологической ассоциации [9].

Определение антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови было выполнено у 566 европеоидов и 533 хакасов по 25% случайной выборке при помощи иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000» с использованием тест-системы реактивов фирмы «Биохит» (Финляндия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя титры антител к *H. pylori*  $\geq 30$  EIU считали положительным результатом, титры антител  $< 30$  EIU — отрицательным результатом.

Согласно Хельсинкской декларации, регламентирующей проведение научных исследований, обследование пациентов осуществляли после подписания ими информированного согласия.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7.0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Неисследованная диспепсия зарегистрирована у 24,6% европеоидов и 19,2% хакасов (ОШ=1,37; 95% ДИ 1,18–1,59;  $p < 0,001$ ). В 2004 г. H.B. El-Serag и N.J. Talley опубликовали систематический обзор, посвященный распространенности диспепсии и основанный на 23 работах. Распространенность неисследованной диспепсии в большинстве крупных работ колебалась от 20 до 30%. Распространенность функциональной диспепсии изменялась у различных авторов от 11 до 15% [10]. Метаанализ, опубликованный в 2015 г., включил уже 100 работ с общим числом пациентов 312 тыс. Распространенность неисследованной диспепсии в среднем составила 21% [7].

С нашей точки зрения, большая распространенность диспепсии у европеоидов в сравнении с хакасами имеет объяснение. Наш большой опыт изучения этнических особенностей гастроудоденальной патологии в различных регионах Сибири [11–15] и в кооперации с североамериканскими и скандинавскими коллегами в приполярных регионах планеты [16] свидетельствует о выраженных этнических отличиях в распространенности и патогенезе гастроэнтерологических заболеваний.

Гендерная принадлежность не влияла на распространенность диспепсии у хакасов. Среди европеоидов отмечена тенденция к более высокой распространенности диспепсии у женщин. В обеих популяциях частота ЭБС была достоверно выше у мужчин. ПДС среди европеоидов гораздо чаще регистрировали среди женщин, у коренных жителей подобной закономерности не выявлено (табл. 1). Следует заметить, что в метаанализе A.C. Ford et al. женский пол определен в качестве фактора риска диспепсии [7]. Наши данные показывают, что взаимосвязь гендерной принадлежности и диспепсии существенно отличается в разных этносах.

Ассоциация распространенности диспепсии и возраста была однонаправленной среди хакасов и европеоидов.

**Таблица 1.** Распространенность диспепсии в Хакасии в зависимости от гендерной принадлежности**Table 1.** Prevalence of dyspepsia by gender in Khakassia

Пол Gender		Эпигастральный болевого синдром Epigastric pain syndrome (EPS)	Постприандиальный дистресс-синдром Postprandial distress syndrome (PDS)	ЭБС+ПДС EPS+PDS	Диспепсия, всего Dyspepsia total
Европеоиды Caucasians	мужчины / men (n=911)	83 (9,1%)	76 (8,3%)	46 (5,0%)	205 (22,5%)
	женщины / women (n=1169)	64 (5,5%)	138 (11,8%)	105 (9,0%)	307 (26,3%)
	всего / total (n=2080)	147 (7,1%)	214 (10,3%)	151 (7,2%)	512 (24,6%)
Хакасы Khakass	мужчины / men (n=978)	41 (4,2%)	85 (8,7%)	56 (5,7%)	182 (18,6%)
	женщины / women (n=1139)	27 (2,4%)	121 (10,6%)	77 (6,8%)	225 (19,8%)
	всего / total (n=2117)	68 (3,2%)	206 (9,7%)	133 (6,3%)	407 (19,2%)
ОШ; ДИ; $p_{1-2}$ / OR; 95% CI; $p_{1-2}$		1,73; 1,23–2,42; 0,002	0,68; 0,51–0,91; 0,01	0,54; 0,38–0,77; <0,001	0,82; 0,67–1,00; 0,055
ОШ; ДИ; $p_{4-5}$ / OR; 95% CI; $p_{4-5}$		1,79; 1,10–2,92; 0,02	0,80; 0,60–1,07; 0,16	0,84; 0,59–1,20; 0,37	0,93; 0,75–1,15; 0,54
ОШ; ДИ; $p_{3-6}$ / OR; 95% CI; $p_{3-6}$		2,28; 1,70–3,06; <0,001	1,06; 0,87–1,30; 0,58	1,17; 0,92–1,49; 0,23	1,37; 1,18–1,59; <0,001
ОШ; ДИ; $p_{1-4}$ / OR; 95% CI; $p_{1-4}$		2,28; 1,55–3,34; <0,001	0,96; 0,69–1,32; 0,85	0,88; 0,59–1,31; 0,58	1,27; 1,02–1,59; 0,04
ОШ; ДИ; $p_{2-5}$ / OR; 95% CI; $p_{2-5}$		2,36; 1,50–3,72; <0,001	1,13; 0,87–1,46; 0,4	1,36; 1,00–1,84; 0,057	1,45; 1,19–1,76; <0,001

Возраст старше 50 лет был фактором риска диспепсии в обеих популяциях (табл. 2).

Установлено, что *H. pylori*, определявшаяся серологическим методом, отчетливо проявляла себя как фактор риска диспепсии в обеих популяциях. Среди европеоидов с диспепсией IgG к *H. pylori* выявлялись в 91,8% случаев, а у европеоидов без гастроэнтерологических жалоб – в 84,1% случаев (ОШ=2,07; 95% ДИ 1,14–3,78;  $p=0,02$ ). Среди хакасов аналогичные показатели составляли соответственно 90,3 и 82,0% (ОШ=1,99; 95% ДИ 1,07–3,69;  $p=0,03$ ). Среди не курящих европеоидов распространенность диспепсии составила 21,4%, а среди европеоидов, выкуривающих 20 и более сигарет в день свыше 10 лет, этот показатель был равен 29,9% (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,44–0,92;  $p=0,02$ ). Среди хакасов определялась аналогичная тенденция (ОШ=0,6; 95% ДИ 0,36–1,0;  $p=0,07$ ). Следует заметить, что курение табака считается традиционным фактором риска диспепсии [17].

В последнее время уделяется значительное внимание изучению этиологической структуры диспепсии. Один из мировых лидеров исследования функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта австралийский ученый N. Talley в статье, опубликованной в 2020 г., выделяет следующие факторы, которые могут ассоциироваться с развитием диспепсии: состояние после перенесенной инфекции ЖКТ, наличие инфекции (в т. ч. *H. pylori*), нарушение диеты, курение табака, заболевания, вызывающие нарушения иммунного гомеостаза [2]. В этой связи мы проанализировали анамнез пациентов с диспепсией. В обеих популяциях диспепсия была тесно ассоциирована с органическими заболеваниями желудка, патологией желчного пузыря, перенесенным ранее острым вирусным гепатитом и гельминтозами (табл. 3). По нашему мнению, это подтверждает идею о сложном, многофакторном патогенезе диспепсии и необходимости тщательного и расширенного обследования пациентов.

Ведению пациентов с диспепсией уделяется значительное внимание в различных международных рекомендациях [6, 18, 19]. В России в 2019 г. был опубликован алго-

**Таблица 2.** Распространенность диспепсии в Хакасии в зависимости от возраста**Table 2.** Dyspepsia prevalence depending on age in the population of Khakassia

Возраст Age	Хакасы Khakass (n=2117)	Европеоиды Caucasians (n=2080)	ОШ; 95% ДИ; $p$ OR, 95% CI; $p$
16–19 лет 16–19 years old	21 (9,3%)	25 (9,9%)	0,94; 0,51–1,72; >0,9
20–29 лет 20–29 years old	50 (15,6%)	57 (19,4%)	0,77; 0,51–1,17; 0,26
30–39 лет 30–39 years old	54 (17,5%)	61 (20,2%)	0,84; 0,56–1,26; 0,45
40–49 лет 40–49 years old	67 (18,4%)	110 (24,7%)	0,69; 0,49–0,97; 0,04
50–59 лет 50–59 years old	106 (22,8%)	117 (31,4%)	0,65; 0,48–0,88; 0,007
60 лет и старше 60 years and older	108 (24,8%)	142 (34,3%)	0,63; 0,47–0,85; 0,003
ОШ; 95% ДИ; $p_{1-2}$ OR, 95% CI; $p_{1-2}$	0,56; 0,33–0,96; 0,04	0,51; 0,31–0,85; 0,01	-
ОШ; 95% ДИ; $p_{(1+2+3+4)-(5+6)}$ OR, 95% CI; $p_{(1+2+3+4)-(5+6)}$	0,60; 0,48–0,74; <0,001	0,50; 0,41–0,61; <0,001	-

ритм ведения пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Минздрава России № 17–9/9414 от 18.01.2019 [20]. Достижением в создании отечественных рекомендаций можно считать их соответствие международным стандартам. Необходимо подчеркнуть, что терапия диспепсии является сложной задачей. Римские критерии IV рекомендуют для пациентов с преобладанием ПДС

**Таблица 3.** Анамнестические сведения о больных диспепсией в Хакасии**Table 3.** Anamnestic data of patients with dyspepsia in Khakassia

Анамнестические сведения Anamnestic data	Европеоиды / Caucasians			Хакасы / Khakass		
	Есть диспепсия Presence of dyspepsia (n=511)	Нет диспепсии Absence of dyspepsia (n=1569)	ОШ; 95% ДИ; p OR; 95% CI; p	Есть диспепсия Presence of dyspepsia (n=406)	Нет диспепсии Absence of dyspepsia (n=1711)	ОШ; 95% ДИ; p OR; 95% CI; p
Гастрит Gastritis	203 (39,7%)	204 (13,0%)	4,40; 3,50–5,54; <0,001	131 (32,3%)	164 (9,6%)	4,49; 3,45–5,84; <0,001
Язвенная болезнь Ulcer	27 (5,3%)	7 (0,5%)	11,82; 5,24–26,68; <0,001	7 (1,7%)	4 (0,2%)	7,12; 2,20–23,04; <0,001
Операции на желудке Gastric surgery	9 (1,8%)	4 (0,3%)	6,58; 2,13–20,28; <0,001	5 (1,2%)	2 (0,1%)	9,37; 2,09–41,94; 0,002
Холецистит Cholecystitis	98 (19,2%)	164 (10,5%)	2,04; 1,55–2,67; <0,001	62 (15,3%)	97 (5,7%)	3,00; 2,14–4,21; <0,001
Желчнокаменная болезнь Gallstone disease	39 (7,6%)	56 (3,6%)	2,24; 1,47–3,41; <0,001	26 (6,4%)	25 (1,5%)	4,61; 2,64–8,02; <0,001
Холецистэктомия Cholecystectomy	10 (2,0%)	10 (0,6%)	3,11; 1,31–7,36; 0,02	2 (0,5%)	5 (0,3%)	1,92; 0,43–8,58; 0,88
Острый вирусный гепатит Acute viral hepatitis	56 (11,0%)	81 (5,2%)	2,27; 1,59–3,23; <0,001	48 (11,8%)	98 (5,7%)	2,22; 1,54–3,18; <0,001
Гельминтозы Helminthiasis	47 (9,2%)	68 (4,3%)	2,24; 1,53–3,29; <0,001	33 (8,1%)	45 (2,6%)	3,29; 2,07–5,20; <0,001

применение прокинетики, а при болевом синдроме – ингибиторов протонной помпы. Выявление и эрадикация *H. pylori* являются обязательными условиями при ведении таких больных [6]. В настоящее время методы лечения диспепсии быстро развиваются [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, распространенность неисследованной диспепсии в сельской местности Хакасии составила 24,6% у европеоидов и 19,2% у хакасов. Факторами риска диспепсии в обеих популяциях были мужской пол для ЭБС, возраст старше 50 лет, инфекция *H. pylori*, курение 20 и более сигарет в день свыше 10 лет, патология желчного пузыря, острый вирусный гепатит и гельминтозы в анамнезе. Полученные данные подтверждают значимость проблемы функциональных расстройств ЖКТ и имеют принципиально важное значение для адекватного планирования и разработки эффективных лечебно-профилактических мероприятий. Следует подчеркнуть интерес исследователей к различным аспектам диспепсии, новым научным разработкам, а также внимание к данной проблеме практикующих врачей.

## Литература

1. Palsson O.S., Whitehead W., Törnblom H. et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262–1273. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.021.
2. Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41–48. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000485.
3. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
4. Burns G., Carroll G., Mathe A. et al. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel

Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):429–436. DOI: 10.1038/s41395-018-0377-0.

5. Lacy B.E., Cangemi D., Vazquez-Roque M. Management of Chronic Abdominal Distention and Bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542–3565 (20) 30433–X. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.056.

6. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.

7. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843.

8. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M. et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591–600. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536.

9. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.

10. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(6):643–654. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01897.x.

11. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.

12. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В., Рязанцева Н.В. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии. *Иммунология*. 2009;30(3):162–164. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1972.tb04027.x.

13. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(4):16–21.

14. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация *Sag A* и *Vac A* штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;14(2):84–87.

15. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322.

16. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):225–233. DOI: 10.1017/S0950268815001181.

17. Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1302–1311. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.057.

18. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154.

19. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

20. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Терапия*. 2019;5(3):12–18.

21. Vandenberghe A., Schol J., van den Houte K. et al. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–376. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805.

## References

1. Palsson O.S., Whitehead W., Törnblom H. et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262–1273. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.021.

2. Talley N.J. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41–48. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000485.

3. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.

4. Burns G., Carroll G., Mathe A. et al. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):429–436. DOI: 10.1038/s41395-018-0377-0.

5. Lacy B.E., Cangemi D., Vazquez-Roque M. Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565 (20) 30433-X. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.056.

6. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.

7. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843.

8. Wauters L., Talley N.J., Walker M.M. et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591–600. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536.

9. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.

10. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(6):643–654. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01897.x.

11. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.

12. Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V., Ryazantseva N.V. Immunological aspects of the clinical course of gastroduodenal diseases in residents of Khakassia. *Immunologiya*. 2009;30(3):162–164 (in Russ.). DOI: 10.1111/j.1753-4887.1972.tb04027.x.

13. Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Ryazantseva N.V., Tsukanov V.V. Molecular genetic factors affecting the outcome of Helicobacter pylori infection in residents of the Republic of Khakassia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(4):16–21 (in Russ.).

14. Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Association of Cag A and Vac A strains of Helicobacter pylori and peptic ulcer in an organized population of Abakan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;14(2):84–87 (in Russ.).

15. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. et al. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*. 2017;22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322.

16. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*. 2016;144(2):225–233. DOI: 10.1017/S0950268815001181.

17. Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1302–1311. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.057.

18. Moayyedi P., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154.

19. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

20. Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalukova E.A. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Терапия*. 2019;5(3):12–18 (in Russ.).

21. Vandenberghe A., Schol J., van den Houte K. et al. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–376. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Цуканов Владислав Владимирович** — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, НИИ МПС, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, ORCID iD 0000-0002-9980-2294.

**Васютин Александр Викторович** — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, НИИ МПС, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, ORCID iD 0000-0002-6481-3196.

**Тонких Юлия Леонгардовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, НИИ МПС, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, ORCID iD 0000-0001-7518-1895.

**Контактная информация:** Цуканов Владислав Владимирович, e-mail: gastro@impr.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 12.05.2020, поступила после рецензирования 26.05.2020, принята в печать 09.06.2020.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Vladislav V. Tsukanov** — Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems in the North: 3g, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9980-2294.

**Alexander V. Vasyutin** — Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems in the North: 3g, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-6481-3196.

**Yulia L. Tonkikh** — Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems in the North: 3g, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7518-1895.

**Contact information:** Vladislav V. Tsukanov, e-mail: gastro@impr.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 12.05.2020, revised 26.05.2020, accepted 09.06.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-268-273

## Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на экспрессию E-кадгерина в эпителии пищевода

Ю.Я. Шелкович

ГрГМУ, Гродно, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) на экспрессию E-кадгерина и гистоархитектонику эпителия нижней трети пищевода.

**Материал и методы:** проведено одномоментное кросс-секционное сравнительное исследование, в которое вошло 108 человек. По результатам сомнологического исследования легкая степень тяжести СОАГС диагностирована у 49 пациентов, средняя степень — у 29, составивших 1-ю и 2-ю группы соответственно. В 3-ю группу (группа сравнения) вошло 30 человек без СОАГС. Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию с биопсией нижней трети пищевода. Проводили морфометрическую оценку толщины эпителия, высоты соединительнотканых сосочков, межъядерных расстояний во всех слоях эпителия. Для оценки экспрессии E-кадгерина выполняли иммуногистохимический анализ с использованием моноклональных антител к E-кадгерину.

**Результаты исследования:** пациенты с легкой и средней степенью тяжести СОАГС в отличие от группы сравнения характеризовались более выраженной толщиной эпителия (273 (228; 372), 360 (312; 411), 186 (168; 192) мкм соответственно,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ), более высокими соединительноткаными сосочками (108 (96; 120), 144 (120; 228), 72 (60; 84) мкм соответственно,  $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ), широкими межъядерными расстояниями в поверхностном (9 (7; 10), 8 (7; 9), 6 (5; 7) мкм соответственно,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ), шиповатом (8 (6; 9), 8 (7; 8), 6 (5; 7) мкм соответственно,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ), базальном (4 (3; 5), 3 (3; 4), 2 (2; 3) мкм соответственно,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ) слоях эпителия. Установлено снижение экспрессии E-кадгерина в отличие от группы сравнения у пациентов как с легкой степенью тяжести СОАГС (0,748 (0,623; 0,833) и 0,539 (0,263; 0,676) соответственно,  $p=0,044$ ), так и со средней степенью (0,748 (0,623; 0,833) и 0,163 (0,026; 0,365) соответственно,  $p=0,000$ ). Выявлены корреляции между показателями респираторного мониторинга и экспрессией E-кадгерина в эпителии пищевода.

**Заключение:** СОАГС негативно влияет на состояние слизистой оболочки нижней трети пищевода, способствует потере эпителием E-кадгерина, в результате чего создаются условия для дезорганизации эпителиальной ткани и увеличиваются риски развития предраковых заболеваний и рака пищевода.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, E-кадгерин, эпителий пищевода, гистоархитектоника, эпителиально-мезенхимальная трансформация, интермиттирующая гипоксия, индекс апноэ/гипопноэ.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шелкович Ю.Я. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на экспрессию E-кадгерина в эпителии пищевода. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):268–273. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-268-273.

## Effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on E-cadherin expression in esophageal epithelium

Yu.Ya. Shelkovich

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) on E-cadherin expression and epithelium histoarchitectonics of the lower third of the esophagus.

**Patients and Methods:** 108 patients were included in a cross-sectional comparative study. According to the results of somnology, a mild severity of OSAHS was diagnosed in 49 patients (group 1), an average severity — in 29 (group 2). Group 3 included 30 people without OSAHS. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with a biopsy of the lower third of the esophagus. Morphometrics of epithelial thickness, height of connective tissue papillae, and internuclear distances in all epithelial layers was performed. To assess the E-cadherin expression, immunohistochemistry was performed using monoclonal antibodies to E-cadherin.

**Results:** in contrast to the comparison group, patients with mild and moderate OSAHS were characterized by a higher epithelium thickness (273 (228; 372), 360 (312; 411), 186 (168; 192)  $\mu\text{m}$ , respectively,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ), higher connective tissue papillae (108 (96; 120), 144 (120; 228), 72 (60; 84)  $\mu\text{m}$ , respectively,  $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ), and larger internuclear distances in superficial layer (9 (7; 10), 8 (7; 9), 6 (5; 7)  $\mu\text{m}$ , respectively,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ), spinous layer (8 (6; 9), 8 (7; 8), 6 (5; 7)  $\mu\text{m}$ , respectively,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,000$ ), basal layer (4 (3; 5), 3 (3; 4), 2 (2; 3)  $\mu\text{m}$ , respectively,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ) of epithelium. E-cadherin expression decreased in patients with both mild OSAHS (0.748 (0.623; 0.833) and 0.539 (0.263; 0.676), respectively,  $p=0.044$ ) and moderate OSAHS (0.748 (0.623; 0.833) and 0.163 (0.026; 0.365), respectively,  $p=0,000$ ) versus the comparison group. Correlations were found between respiratory monitoring indicators and E-cadherin expression in the esophageal epithelium.

**Conclusion:** OSAHS negatively affects the lining condition of the lower third of the esophagus, contributes to the loss of E-cadherin, which creates conditions for disorganization of epithelial tissue and increases the risk of precancerous diseases and esophageal cancer.

**KEYWORDS:** *obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, E-cadherin, esophageal epithelium, histoarchitectonics, epithelial-mesenchymal transition, intermittent hypoxia, apnea-hypopnea index.*

**FOR CITATION:** *Shelkovich Yu.Ya. Effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on E-cadherin expression in esophageal epithelium. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):268–273. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-268-273.*

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время многие исследователи сосредоточены на изучении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и его связи с различными заболеваниями. СОАГС представляет собой широко распространенную патологию, которая выявляется у 24% мужчин и 9% женщин в возрасте от 30 до 60 лет и более чем у 60% лиц старше 60 лет [1, 2].

Особый интерес представляет взаимосвязь СОАГС с риском развития онкологических заболеваний. Согласно данным последних эпидемиологических исследований, проведенных среди людей, и экспериментальных исследований на животных, при наличии СОАГС повышается риск развития рака пищевода, колоректального рака, рака легких, почек, молочной железы, меланомы [3–6].

Точные механизмы реализации такого эффекта хронической интермиттирующей гипоксии при СОАГС в настоящее время находятся на стадии изучения. Однако считается, что в основе таких механизмов может лежать активация процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [7, 8]. ЭМТ представляет собой переход от эпителиального фенотипа клеток к мезенхималеподобному. При этом клетки теряют свою форму, апикобазальную ориентированность, разрушаются межклеточные контакты, происходит перестройка цитоскелета, нарушается экспрессия генов, сигнальных молекул, белков, факторов транскрипции и функционирование цепей сигнальных каскадов. В результате клетки становятся более подвижными, способны разрушать базальную мембрану и проникать через нее, противостоять апоптозу [9].

Ключевым звеном в процессах ЭМТ считается потеря клеткой функционирующего E-кадгерина — трансмембранного белка, ответственного за формирование плотных запирающих контактов между клетками. Снижение экспрессии и ускоренная деградация E-кадгерина приводят к потере связей между клетками и нарушению их апикобазальной ориентированности [10]. На основании вышесказанного актуальным представляется изучение влияния СОАГС на экспрессию E-кадгерина в эпителии пищевода.

**Цель исследования:** оценить влияние СОАГС на экспрессию E-кадгерина и гистоархитектонику эпителия нижней трети пищевода.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе УЗ «ГКБ № 2 г. Гродно» проведено одномоментное кросс-секционное сравнительное исследование, в которое было включено 108 человек, медиана возраста обследованных составила 49 (43,5; 54) лет. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом учреждения.

**Критерии включения в исследование:** возраст от 30 до 60 лет, жалобы на храп и/или остановки дыхания во сне, наличие клинических маркеров СОАГС (абдоминальное ожирение, окружность шеи более 43 см у мужчин и более 37 см у женщин, микро- и/или ретрогнатия),

письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIА; язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки; медикаментозное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки; пищевод Баррретта; аденокарцинома пищевода; хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких; ЛОР-патология, требующая хирургической коррекции; прием препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне [10].

Отбор пациентов с СОАГС был основан на анализе жалоб на храп, остановки дыхания во сне, дневную сонливость. Также использовали опросник Эпворта для оценки степени выраженности дневной сонливости [11]. Отобранным пациентам выполнено сомнологическое исследование с помощью аппарата SOMNOcheck micro (Weinmann); рассчитывались следующие параметры: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации (ИД), средняя сатурация (СС) кислорода, минимальная сатурация (МС), индекс автономной активации (ИАА), а также ИАА, связанной с респираторными событиями, средняя продолжительность апноэ, максимальная продолжительность апноэ [10].

Степень тяжести СОАГС устанавливали по значению ИАГ: легкая степень тяжести СОАГС — при ИАГ, равном или более 5 в час и менее 15 в час, средняя степень — равном или более 15 в час и менее 30 в час, тяжелая степень — равном или более 30 в час [12]. Пациентов с тяжелой степенью СОАГС из исследования исключали по причине выявленной в процессе детального обследования сопутствующей патологии, относящейся к критериям невключения.

Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу (n=49) составили пациенты с СОАГС легкой степени тяжести, 2-ю группу (n=29) — пациенты с СОАГС средней степени тяжести, 3-ю группу (группа сравнения, n=30) — пациенты без СОАГС. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов.

Всем пациентам была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с визуальной оценкой состояния слизистой оболочки. Далее выполняли биопсию слизистой пищевода на 3 см выше Z-линии, при наличии измененной слизистой оболочки — из этой области.

Биопсийный материал использовали для изготовления микропрепаратов слизистой оболочки пищевода с окраской гематоксилином и эозином для последующей морфологической оценки изменений в эпителии. Подготовку гистологических срезов проводили по стандартной методике, после чего срезы подвергали световой микроскопии. Затем выполняли морфометрическое исследование с помощью компьютерного анализатора изображения при разных увеличениях микроскопа Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия) и цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Германия), используя программу Image Warp (Bit Flow, США). Измеряли толщину эпителия, длину соедини-

**Таблица 1.** Показатели респираторного мониторинга  
**Table 1.** Respiratory monitoring indicators

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	р
<b>ИАГ, в час</b> AHI, per hour	9,1 (6,8; 12)	21,7 (18,4; 27,7)	3,2 (1,9; 4,6)	$p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,000$
<b>Максимальная продолжительность апноэ, с</b> Maximum apnea duration, s	26,5 (22; 33)	41 (29; 48)	19 (15; 27)	$p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,004$
<b>Средняя продолжительность апноэ, с</b> Mean apnea duration, s.	15 (13; 16,5)	18 (15; 20)	13 (12; 16)	$p_{1-3}=0,308$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,016$
<b>ИД, в час</b> ODI, per hour	3,6 (2; 5,9)	13,7 (6,6; 26,5)	1 (0,5; 2,6)	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,000$
<b>СС, %</b> AOS, %	95 (94; 96)	94 (93; 94)	96 (96; 96)	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,008$
<b>МС, %</b> MOS, %	83 (78; 87)	78 (73,5; 81)	87 (85; 90)	$p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,002$
<b>ИАА, в час</b> AAI, per hour	23,6 (14,5; 34,1)	30,1 (22,1; 43,8)	25,3 (21; 33,9)	$p_{1-3}=0,737$ $p_{2-3}=0,769$ $p_{1-2}=0,062$
<b>ИАА, связанной с респираторными событиями, в час</b> AAI associated with respiratory events, per hour	5,5 (3,8; 7,2)	12,8 (9,5; 16,9)	3,2 (1,2; 5,3)	$p_{1-3}=0,208$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,000$

**Таблица 2.** Морфометрические показатели и показатели выраженности экспрессии E-кадгерина  
**Table 2.** Morphometric parameters and indices of the degree of E-cadherin expression

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	р
<b>Толщина эпителия пищевода, мкм</b> Esophageal epithelial thickness, $\mu\text{m}$	273 (228; 372)	360 (312; 411)	186 (168; 192)	$p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,687$
<b>Высота соединительнотканых сосочков, мкм</b> Height of connective tissue papillae, $\mu\text{m}$	108 (96; 120)	144 (120; 228)	72 (60; 84)	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,002$
<b>Межъядерные расстояния в поверхностном слое эпителия пищевода, мкм</b> Internuclear distances in the superficial layer of the esophageal epithelium, $\mu\text{m}$	9 (7; 10)	8 (7; 9)	6 (5; 7)	$p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{1-2}=1,000$
<b>Межъядерные расстояния в шиповатом слое эпителия пищевода, мкм</b> Internuclear distances in the spinous layer of the esophageal epithelium, $\mu\text{m}$	8 (6; 9)	8 (7; 8)	6 (5; 7)	$p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=1,000$
<b>Межъядерные расстояния в базальном слое эпителия пищевода, мкм</b> Internuclear distances in the basal layer of the esophageal epithelium, $\mu\text{m}$	4 (3; 5)	3 (3; 4)	2 (2; 3)	$p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,011$
<b>Экспрессия E-кадгерина в эпителии пищевода</b> E-cadherin expression in esophageal epithelium	0,539 (0,263; 0,676)	0,163 (0,026; 0,365)	0,748 (0,623; 0,833)	$p_{1-3}=0,044$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-2}=0,046$

тельнотканых сосочков, межъядерные расстояния в различных слоях эпителия.

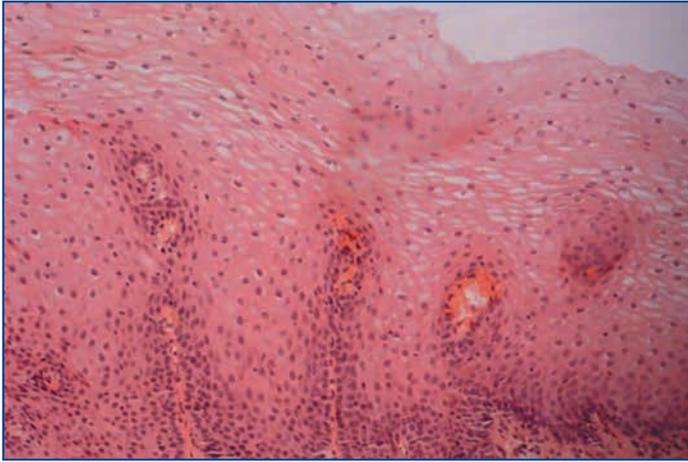
Экспрессию E-кадгерина оценивали по результатам иммуногистохимического окрашивания препаратов эпителия пищевода моноклональными антителами к E-кадгерину (Novus Biologicals, США). Для количественной оценки результатов окрашивания были сделаны фотографии микропрепаратов в максимально возможном количестве непрерывающихся полей зрения с использованием объектива  $\times 10$  с разрешением  $1600 \times 1200$  пикселей при помощи микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425 C. Оценку экспрессии E-кадгерина проводили с помощью компьютерной программы для обработки цифровых изображений Aperio Image Scope v9.1.19.1567 с вычислением позитивности (в интерфейсе программы positivity), определяемой программой по стандартному алгоритму подсчета позитивных пикселей Positive Pixel Count v9. Показатель позитивности представляет собой отношение числа позитивно окрашенных пикселей к общему числу пикселей на участках, подлежащих оценке [13]. Иммуногистохимический анализ был выполнен у 58 пациентов, из них 26, 15 и 17 из 1-й, 2-й и 3-й группы соответственно.

Данные обрабатывали непараметрическими методами пакета прикладных программ Statistica 10.0 для Windows. Сравнение между тремя группами осуществляли с помощью критерия Краскела – Уоллиса с апостериорным сравнением по методу Данна – Бонферрони. Оценку корреляционных связей проводили с применением коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

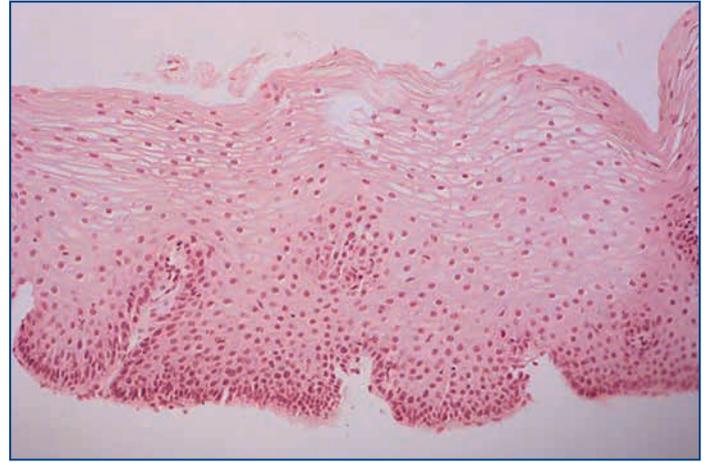
В таблице 1 представлены показатели респираторного мониторинга, демонстрирующие различия между группами.

Сравнение морфометрических показателей и экспрессии E-кадгерина в эпителии пищевода показало, что пациенты с СОАГС в отличие от группы сравнения имели некоторые признаки дезорганизации эпителиальной ткани пищевода, а именно: более выраженную толщину эпителия, более высокие соединительнотканые сосочки, расширенные межъядерные пространства во всех слоях эпителия (табл. 2). В ряде случаев у пациентов с СОАГС определялись



**Рис. 1.** Увеличенные соединительнотканые сосочки с полнокровными сосудами на верхушках в слизистой пищевода пациента с СОАГС. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

**Fig. 1.** Enlarged connective tissue papillae with plethoric vessels at the apex of the esophageal lining in patient with OSAHS. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$



**Рис. 2.** Общий вид эпителия пищевода пациента группы сравнения. Соединительнотканые сосочки невысокие, образуют мелкие углубления в базальной части эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

**Fig. 2.** General view of the esophageal epithelium of the patient in the comparison group. The connective tissue papillae are not long and form small depressions in the epithelial basal layer. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$

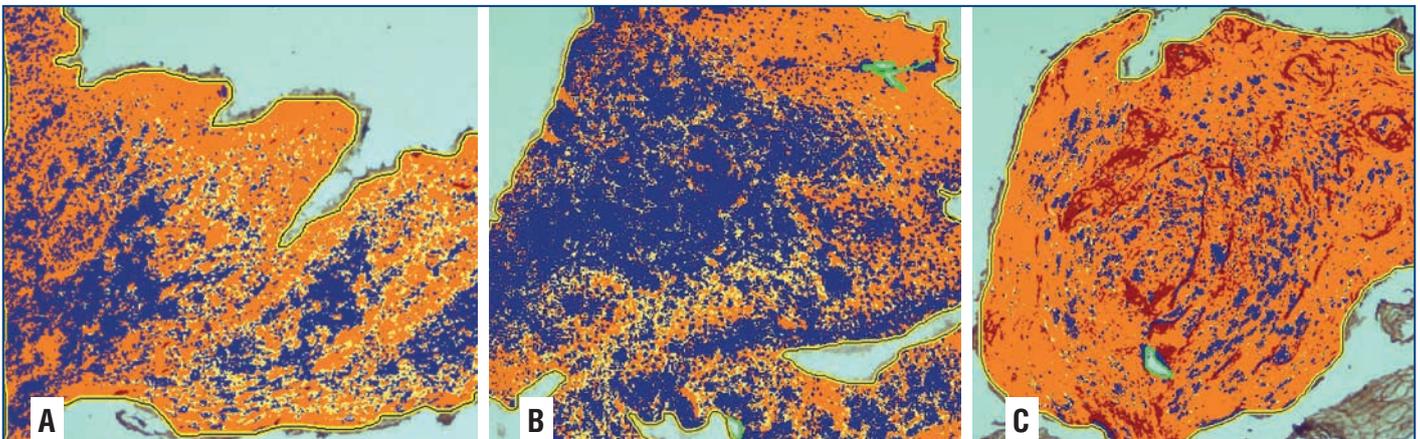
признаки микроангиопатии с расширенными капиллярами на верхушках соединительнотканых сосочков (рис. 1), чего не наблюдалось в группе сравнения (рис. 2).

При изучении экспрессии Е-кадгерина было установлено, что пациенты как с легкой, так и со средней степенью тяжести СОАГС характеризовались более низкой экспрессией Е-кадгерина в отличие от пациентов группы сравнения. Кроме того, были обнаружены статистически значимые различия между пациентами с легкой и средней степенью тяжести СОАГС. Анализ данных иммуногистохимического анализа показал, что при возрастании степени тяжести СОАГС экспрессия Е-кадгерина в слизистой оболочке пищевода снижается. На изображениях, полученных при обработке микрофотографий компьютерной программой, можно оценить уровень экспрессии Е-кадгерина (рис. 3).

Корреляционный анализ позволил выявить связь между экспрессией Е-кадгерина в эпителии пищевода и показателями респираторного мониторинга: ИАГ ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ); ИАА, связанной с респираторными событиями ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ); максимальной продолжительностью апноэ ( $r=-0,33$ ,  $p<0,05$ ); ИД ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ); СС ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установленные различия между группами и обнаруженные корреляционные связи свидетельствуют о негативном влиянии СОАГС на состояние слизистой оболочки пищевода и дополняют ранее опубликованные данные [14]. Снижение в эпителии экспрессии Е-кадгерина, молекулы клеточной адгезии, у пациентов с СОАГС



**Рис. 3.** Микрофотографии препаратов эпителия пациентов 1-й (А), 2-й (В) и 3-й (С) группы после окраски моноклональными антителами к Е-кадгерину и обработки в программе Aperio Image Scope.  $\times 100$ . Красная окраска — выраженная экспрессия, оранжевая — умеренно выраженная, желтая — слабо выраженная, синяя — отсутствие экспрессии

**Fig. 3.** Epithelium preparations micrographs of patients of group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C) after staining with monoclonal antibodies to E-cadherin and processing with Aperio Image Scope program.  $\times 100$ . Red stain — pronounced expression, orange stain — moderately pronounced, yellow stain — weakly expressed, blue stain — no expression

подтверждает выявленные гистологические признаки дезорганизации эпителиального пласта.

Основываясь на данных литературы, можно предположить следующие механизмы реализации негативного влияния хронической интермиттирующей гипоксии при СОАГС на состояние эпителия пищевода. В экспериментальном исследовании при моделировании карциномы пищевода в условиях гипоксии было обнаружено, что снижение экспрессии E-кадгерина происходит за счет активации гипоксия-индуцибельного фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) [15, 16]. Установлено, что при СОАГС в связи с развитием хронической интермиттирующей гипоксии также происходит повышение содержания HIF-1 $\alpha$  [17]. HIF-1 $\alpha$  участвует в регуляции клеточного метаболизма в условиях гипоксии и стимулирует ангиогенез. Однако при развитии хронической интермиттирующей гипоксии биологический эффект HIF-1 $\alpha$  носит дезадаптационный характер, тормозит процессы апоптоза [18]. Увеличение экспрессии данного фактора отмечается при некоторых злокачественных новообразованиях [19–21]. Кроме уже перечисленного, имеются указания на то, что СОАГС может способствовать метастазированию карциномы *in situ*, поскольку сопровождается гиперпродукцией матриксной металлопротеиназы 2-го типа, способной разрушать базальную мембрану за счет расщепления коллагена IV типа, участвующего в ее формировании [15, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам исследования установлено, что у пациентов с СОАГС отмечается снижение экспрессии E-кадгерина в эпителии пищевода и создаются условия для дезорганизации эпителиальной ткани, что подтверждено гистологически. При воздействии ряда неблагоприятных факторов на эпителий пищевода (например, воспалительных процессов, рецидивирующей нелеченой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, тонкокишечной метаплазии и пищевода Барретта) интермиттирующая гипоксия у пациентов с СОАГС может усугублять нарушения гистоархитектоники эпителия пищевода, затруднять процессы репарации и тормозить процессы апоптоза, повышая риск ЭМТ и аденокарциномы пищевода. Необходимы проведение проспективных исследований с анализом конечных точек для подтверждения выдвинутой гипотезы, а также более углубленное изучение механизмов канцерогенеза при СОАГС с целью разработки лекарственных препаратов направленного действия.

## Литература

1. Lopatin A.S., Mel'nik S.M. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Доказательная гастроэнтерология. 2014;3(4):15–21. DOI: 10.17116/dokgastro20143415-21.
2. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017;34:70–81. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
3. Jara S.M., Phipps A.I., Maynard C. et al. The Association of Sleep Apnea and Cancer in Veterans. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(4):581–588. DOI: 10.1177/0194599819900487.
4. Chen C.Y., Hu J.M., Shen C.J. et al. Increased incidence of colorectal cancer with obstructive sleep apnea: a nationwide population-based cohort study. Sleep Med. 2020;66:15–20. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.02.016.
5. Gao X.L., Jia Z.M., Zhao F.F. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and causal relationship with female breast cancer: a mendelian randomization study. Aging (Albany NY). 2020;12(5):4082–4092. DOI: 10.18632/aging.102725.

6. Sillah A., Watson N.F., Schwartz S.M. et al. Sleep apnea and subsequent cancer incidence. Cancer Causes Control. 2018;29(10):987–994. DOI: 10.1007/s10552-018-1073-5.
7. Geramizadeh B., Salehzadeh A., Taghavi A. et al. Comparison of proliferative (Ki67) and cell adhesion (E-cadherin) markers between gastric intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. Indian J Gastroenterol. 2009;28(3):115–116. DOI: 10.1007/s12664-009-0040-1.
8. Daulagala A.C., Bridges M.C., Kourtidis A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. Int J Mol Sci. 2019;20(11):1–17. DOI: 10.3390/ijms20112756.
9. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. Архив патологии. 2015;77(1):75–83. DOI: 10.17116/patol201577175-.
10. Шелкович Ю.Я. Роль E-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):25–32. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-184-189.
11. Касымова О.Д. Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна в условиях общесоматического стационара. Клиническая медицина Казахстана. 2011;22,23 (3–4):12–14.
12. Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В. и др. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016;1:91–96.
13. Штабинская Т.Т., Басинский В.А., Ляликов С.А. и др. Ангиогенез в аденокарциноме толстой кишки. Гродно: ГрГМУ; 2018.
14. Шелкович Ю.Я., Шишко В.И., Басинский В.А. и др. Экспрессия E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и/или синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Гепатология и гастроэнтерология. 2019;3(2):184–189. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-184-189.
15. Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M. et al. HIF-1 $\alpha$  contributes to hypoxia-induced invasion and metastasis of esophageal carcinoma via inhibiting E-cadherin and promoting MMP-2 expression. Acta Med Okayama. 2012;66(5):399–407.
16. Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M. et al. Hypoxia suppresses E-cadherin and enhances matrix metalloproteinase-2 expression favoring esophageal carcinoma migration and invasion via hypoxia inducible factor-1 alpha activation. Dis Esophagus. 2013;26(1):75–83. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01321.x.
17. Балабанович Т.И., Шишко В.И., Шулика В.Р. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на уровни тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$  у пациентов с фибрилляцией предсердий. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020;18(3):264–270. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-264-270.
18. Маркин А.В., Мартыненко Т.И., Костюченко Г.И. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. Клиницист. 2014;1:15–20.
19. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2003;3(10):721–732. DOI:10.1038/nrc1187.
20. Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in common human cancers and their metastasis. Cancer Res. 1999;59(22):5830–5835.
21. Talks K.L., Turley H., Gatter K.C. et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. 2000;157(2):411–421. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10) 64554-3.

## References

1. Lopatin A.S., Mel'nik S.M. Gastroesophageal reflux disease and pharyngolaryngeal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology. 2014;3(4):15–21 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20143415-21.
2. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017;34:70–81. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
3. Jara S.M., Phipps A.I., Maynard C. et al. The Association of Sleep Apnea and Cancer in Veterans. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(4):581–588. DOI: 10.1177/0194599819900487.

4. Chen C.Y., Hu J.M., Shen C.J. et al. Increased incidence of colorectal cancer with obstructive sleep apnea: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med.* 2020;66:15–20. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.02.016.
5. Gao X.L., Jia Z.M., Zhao F.F. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and causal relationship with female breast cancer: a mendelian randomization study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(5):4082–4092. DOI: 10.18632/aging.102725.
6. Sillah A., Watson N.F., Schwartz S.M. et al. Sleep apnea and subsequent cancer incidence. *Cancer Causes Control.* 2018;29(10):987–994. DOI: 10.1007/s10552-018-1073-5.
7. Geramizadeh B., Salehzadeh A., Taghavi A. et al. Comparison of proliferative (Ki67) and cell adhesion (E-cadherin) markers between gastric intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28(3):115–116. DOI: 10.1007/s12664-009-0040-1.
8. Daulagala A.C., Bridges M.C., Kourtidis A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):1–17. DOI: 10.3390/ijms20112756.
9. Puchinskaya M.V. Epithelial-mesenchymal transition in health and disease. *Archive of Pathology.* 2015;77(1):75–83 (in Russ.). DOI: 10.17116/patol201577175-.
10. Shelkovich Y.Y. The Role of E-cadherin in the assessment of esophageal mucosal damage in patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(3):25–32 (in Russ.). DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-184-189.
11. Kasymova O.D. Diagnosis of obstructive sleep apnea in a general somatic hospital. *J Clin Med Kaz.* 2011;22,23 (3–4):12–14 (in Russ.).
12. Alekseeva O.V., Schnaider N.A., Demko I.V. et al. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome of sleep: criteria of severity, pathogenesis, clinical manifestations and methods of diagnosis. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2016;1:91–96 (in Russ.).
13. Shtabinskaja T.T., Basinskij V.A., Ljalikov S.A. et al. Colon Adenocarcinoma Angiogenesis. *Grodno: GrGMU;* 2018 (in Russ.).
14. Shelkovich Y.Y., Shishko V.I., Basinsky V.A. et al. E-cadherin expression in esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease and/or obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Hepatology and Gastroenterology.* 2019;3(2):184–189 (in Russ.). DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-184-189.
15. Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M. et al. HIF-1 $\alpha$  contributes to hypoxia-induced invasion and metastasis of esophageal carcinoma via inhibiting E-cadherin and promoting MMP-2 expression. *Acta Med Okayama.* 2012;66(5):399–407.
16. Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M. et al. Hypoxia suppresses E-cadherin and enhances matrix metalloproteinase-2 expression favoring esophageal carcinoma migration and invasion via hypoxia inducible factor-1  $\alpha$  activation. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):75–83. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01321.x.
17. Balabanovich T.I., Shyshko V.I., Shulika V.R. The impact of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome on tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  levels in atrial fibrillation patients. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(3):264–270 (in Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-264-270.
18. Markin A.V., Martynenko T.I., Kostyuchenko G.I. et al. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinician.* 2014;1:15–20 (in Russ.).
19. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):721–732. DOI:10.1038/nrc1187.
20. Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in common human cancers and their metastasis. *Cancer Res.* 1999;59(22):5830–5835.
21. Talks K.L., Turley H., Gatter K.C. et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. 2000;157(2):411–421. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10) 64554-3.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Шелкович Юлия Яновна** — ассистент 2-й кафедры внутренних болезней, ГрГМУ, 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80, ORCID 0000-0001-5942-3778.  
**Контактная информация:** Шелкович Юлия Яновна, e-mail: lazarilin@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 28.08.2020, поступила после рецензирования 11.09.2020, принята в печать 25.09.2020.**

**ABOUT THE AUTHOR:**

**Yulia Ya. Shelkovich** — Assistant Professor of the 2nd Department of Internal Medicine, Grodno State Medical University: 80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus, ORCID iD 0000-0001-5942-3778.

**Contact information:** Yulia Ya. Shelkovich, e-mail: lazarilin@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 28.08.2020, revised 11.09.2020, accepted 25.09.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-274-281

## Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста. Результаты онлайн-анкетирования

М.И. Дубровская, Е.И. Грязнова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить возможности онлайн-анкетирования матерей с использованием анкеты, разработанной на основе родительского опросника, составленного по Римским критериям IV (2016), в качестве скрининга для выявления функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ) у детей раннего возраста.

**Материал и методы:** проведено анонимное онлайн-анкетирование 477 матерей относительно состояния здоровья их детей в возрасте до 4 лет. Анкета состояла из вопросов, объединенных в 2 блока. Первый блок включал общие вопросы, касающиеся, в частности, возраста матери на момент рождения ребенка, данных акушерско-гинекологического анамнеза, типа питания ребенка на момент анкетирования. Во втором блоке были вопросы по ФН ЖКТ у детей грудного и раннего возраста по трем отдельным темам: функциональные нарушения первого года жизни; диагностика синдрома циклической рвоты; нарушение акта дефекации.

**Результаты исследования:** среди 130 детей первого года жизни срыгивания встречались в 50% наблюдений (в возрасте до 6 мес. — в 75%, в возрасте от 6 до 12 мес. — в 35%), младенческие колики — в 49%. Частота функционального запора у детей в возрасте до 6 мес. составила 5,8%, от 6 до 12 мес. — 7,6%, постепенно увеличиваясь к 3–4 годам до 21,5%. Гигиеническим навыкам были обучены 15 (12%) детей в возрасте 1 года — 1 года 11 мес., 58 (59%) — в возрасте 2 лет — 2 лет 11 мес. и 119 (98%) — в возрасте 3 лет — 3 лет 11 мес. Матери, не осведомленные о физическом развитии и/или проблеме дефекации своего ребенка, составили 20,1% от принявших участие в анкетировании.

**Заключение:** результаты проведенного онлайн-анкетирования матерей совпадают с современными статистическими данными по частоте ФН ЖКТ. Результаты опроса в целом отражают анатомо-физиологические особенности созревания ЖКТ ребенка. Онлайн-опрос по выявлению ФН ЖКТ у детей раннего возраста позволяет выставить предварительный диагноз, выявить существующие проблемы и определить дальнейшую тактику ведения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, ранний возраст, Римские критерии IV, опросник для родителей, функциональный запор, онлайн-анкетирование, младенческие колики, срыгивания, гигиенические навыки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Дубровская М.И., Грязнова Е.И. Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста. Результаты онлайн-анкетирования. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):274–281. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-274-281.

## Functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. Online survey results

M.I. Dubrovskaya, E.I. Gryaznova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to study the possibilities of online surveys for mothers using a questionnaire on the basis of the Rome IV criteria (2016) as a screening for functional gastrointestinal disorders (FGID) in infants and toddlers.

**Patients and Methods:** an anonymous online survey of 477 mothers was conducted regarding the health condition of their children under the age of 4 years. The survey consisted of 2 question pools. The first pool included general questions regarding the age of the mother at the time of delivery, obstetric and gynecological history, feeding of an infant/toddler at the time of the survey. The second pool included questions regarding FGID in infants and toddlers on three separate topics: functional disorders of the first year of life; diagnosis of cyclic vomiting syndrome; bowel movement disorder.

**Results:** among 130 infants, regurgitation was in 50% of cases (at the age of 6 months — in 75%, at the age of 6 to 12 months — in 35%), baby colic — in 49%. The incidence of functional constipation in children under 6 months was 5.8%, from 6 to 12 months — 7.6%, gradually increasing by 3–4 years to 21.5%. Toilet skills were taught to 15 (12%) children aged 1 year — 1 year 11 months, 58 (59%) — at the age of 2 years — 2 years 11 months, and 119 (98%) — at the age of 3 years — 3 years 11 months. Mothers who were unaware of their child's physical development and/or defecation problems accounted for 20.1% of those who took part in the survey.

**Conclusion:** online survey results of mothers coincide with modern statistical data on FGID disorder. The survey results generally reflect the anatomical and physiological patterns of the child's GI development. Online survey on the detection of FGID in infants/toddlers allows to make a preliminary diagnosis, identify existing problems and determine further patient management tactics.

**KEYWORDS:** functional gastrointestinal disorders, infant, toddler, Rome IV criteria, questionnaire for parents, functional constipation, online survey, baby colic, regurgitation, toilet skills.

**FOR CITATION:** Dubrovskaya M.I., Gryaznova E.I. Functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. Online survey results. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):274–281. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-274-281.

## ВВЕДЕНИЕ

У детей раннего возраста функциональные нарушения пищеварения, или функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ), по-прежнему остаются самой частой причиной обращения родителей к педиатру [1, 2].

Объективными способами получения информации о ФН ЖКТ у детей младшего возраста могут быть анкетирование их родителей или анализ медицинской документации конкретного ребенка. В одном из первых исследований частоты ФН ЖКТ у детей первых 6 мес. жизни, проведенных в 2005 г. в Италии путем анкетирования, приняли участие 2879 родителей. Было установлено, что у детей первых 6 мес. жизни ФН ЖКТ встречались в 54,9% случаев, из них частота срыгиваний составляла 23,1%, колики — 20,5%, запора — 17,6%, рвоты — 6% и диареи — 4,1% [3]. В 2015 г. было проведено онлайн-анкетирование по утвержденному опроснику, основанному на Римских критериях III, в котором приняли участие 320 матерей детей в возрасте от 0 до 3 лет. У детей раннего возраста ФН ЖКТ встречались в 27% случаев, среди них наиболее распространенным расстройством у детей до года были срыгивания, а у детей младшего возраста — функциональный запор. У детей с ФН ЖКТ выявлено более низкое качество жизни, родители чаще обращались к педиатру, и дети чаще госпитализировались [2].

С 2016 г. для совершенствования диагностики ФН ЖКТ у детей рекомендовано применять опросник для родителей, составленный по Римским критериям IV пересмотра (Rome IV Diagnostic Questionnaire for Pediatrics FGIDs for ages 0–3 (R4PDQ-Toddler). Parent-report form) [4]. В России опросник не валидирован, перевода на русский язык в доступной литературе мы не встретили.

**Цель работы:** изучить возможности онлайн-анкетирования матерей с использованием анкеты, разработанной на основе родительского опросника, составленного по Римским критериям IV (2016), в качестве скрининга для выявления ФН ЖКТ у детей раннего возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В онлайн-анкетировании приняли участие 477 матерей. Анкетирование проводилось на платформе Google Forms с 16 по 26 мая 2020 г. Матерям было предложено

пройти анонимный опрос по состоянию здоровья детей первых 4 лет жизни, при этом, во избежание систематической ошибки выбора, их не информировали о цели исследования. Для исключения неполных отчетов матери могли перейти к следующему вопросу, только ответив на предыдущий. Также из исследования и последующей обработки данных были исключены анкеты матерей, которые были непоследовательны или противоречивы в ответах на вопросы.

Анкета состояла из закрытых и открытых вопросов, а также вопросов по шкале Лайкерта в виде текстовых ответов, объединенных в 2 блока. Первый блок состоял из общих вопросов, включавших в себя возраст матери на момент рождения ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнеза, количество детей в семье, пол детей, тип питания ребенка на момент анкетирования. Второй блок был составлен нами на основании рекомендаций Римских критериев IV [4] и включал в себя вопросы по ФН ЖКТ у детей грудного и раннего возраста по трем отдельным темам: функциональные нарушения первого года жизни (срыгивания, младенческие колики, дисхезия); диагностика синдрома циклической рвоты; нарушение акта дефекации (запоры, энкопрез).

Данные представлены в табличной форме в абсолютных цифрах и в процентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Подавляющее большинство матерей — 83% из числа принявших участие в анкетировании — на момент рождения ребенка были в возрасте 25–35 лет: 187 (39,2%) — 25–30 лет и 209 (43,8%) — 30–35 лет. Количество матерей младше 25 лет и старше 35 лет было почти одинаковым — 39 (8,2%) и 42 (8,8%) соответственно.

Количество детей в возрастных группах было приблизительно одинаковым: до 6 мес. — 51 (10,7%) ребенок, от 6 до 12 мес. — 79 (16,6%) детей, от 1 года до 1 года 11 мес. — 127 (26,6%), от 2 лет до 2 лет 11 мес. — 99 (20,8%) и от 3 лет до 3 лет 11 мес. — 121 (25,3%) ребенок. Девочек и мальчиков было примерно поровну: 236 (49,5%) и 241 (50,5%) соответственно.

Результаты опроса отражают современную демографическую ситуацию в России, характеризующуюся малодет-

**Таблица 1.** Частота и продолжительность грудного вскармливания детей раннего возраста (n=477)

**Table 1.** Frequency and duration of breastfeeding of infants/toddlers (n=477)

Возрастная группа Age group	Продолжительность грудного вскармливания / Duration of breastfeeding					
	продолжаю кормить continue to breastfeed	более 6 мес. more than 6 months	3–6 мес. 3–6 months	менее 3 мес. less than 3 months	не кормила didn't breast- feed	более 1 года more than a year
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	42 (82%)	–	3 (6%)	4 (8%)	2 (4%)	–
6–12 мес. (n=79) 6–12 months (n=79)	60 (76%)	9 (11%)	6 (8%)	4 (5%)	–	–
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	67 (53%)	14 (11%)	8 (6%)	7 (6%)	2 (2%)	29 (23%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	16 (16%)	9 (9%)	3 (3%)	6 (6%)	1 (1%)	64 (65%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	3 (2%)	25 (21%)	9 (7%)	8 (7%)	4 (3%)	72 (60%)

**Таблица 2.** Тип питания детей раннего возраста на момент опроса (n=477)

**Table 2.** Feeding of infants/toddlers at the time of a survey (n=477)

Возрастная группа Age group	Тип питания / Feeding						
	только грудью only breastfeeding	исключительно адаптированная молочная смесь only infant formula	смешанное вскармливание mixed breastfeeding	грудью, прикорм breastfeeding, complementary feeding	грудью, прикорм, общий стол breastfeeding, comple- mentary feeding, table food	прикорм, общий стол complementary feeding, table food	общий стол table food
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	41 (80%)	4 (8%)	6 (12%)	-	-	-	-
6-12 мес. (n=79) 6-12 months (n=79)	3 (4%)	7 (9%)	1 (1%)	64 (81%)	-	4 (5%)	-
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	1 (1%)	-	-	9 (7%)	60 (47%)	13 (10%)	44 (35%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	-	-	-	-	15 (15%)	1 (1%)	83 (84%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	-	-	-	-	5 (4%)	4 (3%)	116 (96%)

ностью: 297 (62,2%) матерей воспитывали одного ребенка, 141 (29,6%) — двоих и 39 (8,2%) — трех и более детей.

Желанные дети родились в результате 411 (86%) беременностей, которые матери сознательно планировали; остальные дети не были желанными по разным причинам: незапланированная беременность — 60 (12,5%) детей, нежелательная беременность (не была прервана по медицинским показаниям или женщину заставили сохранить беременность) — 6 (1,5%) детей.

Сознательное отношение к рождению детей отразилось и на их вскармливании (табл. 1).

подавляющее большинство матерей кормили грудью до 12 мес., более чем в половине случаев вскармливание грудью продолжалось до 2 лет. Частота искусственного вскармливания в разных возрастных группах варьировала от 1% до 4%.

Мы оценили динамику вскармливания детей согласно общепринятым Российским рекомендациям по питанию детей раннего возраста (табл. 2) [5].

Обращает на себя внимание то, что практически все матери, участвовавшие в анкетировании, придерживались правил вскармливания детей первого года жизни, своевременно вводили прикорм и переводили детей на общий стол в старшем возрасте.

Гармоничное физическое развитие ребенка любого возраста, адекватная прибавка массы тела являются показателями его здоровья не только для педиатра, но и для матери. В течение первого года жизни почти все матери внимательно следили за физическим развитием ребенка, в последующем постепенно внимание снижалось, и на 3-м году жизни детей четверть матерей не смогли ответить на соответствующий вопрос анкеты (табл. 3).

На вопросы по срыгиваниям отвечали только матери детей в возрасте до 12 мес. (табл. 4).

Результаты опроса наглядно продемонстрировали физиологический характер срыгиваний, обусловленных ростом и созреванием ребенка первого года жизни. Аналогичными были и результаты опроса по коликам, где валидными оказались 79 ответов (табл. 5).

На первом году жизни половина детей страдали коликами продолжительностью менее 3 ч в день, 1–2 раза в неделю.

В блоке по диагностике функционального запора у детей раннего возраста матери отвечали на вопросы о нарушениях дефекации за прошедший месяц: количество дефекаций, консистенция стула в неделю и сильно ли тужился ребенок во время дефекации (табл. 6 и 7).

Около 2/3 детей раннего возраста имели регулярный ежедневный стул и не испытывали трудностей при дефекации.

Мягкооформленный стул отмечался у 2/3 детей раннего возраста, кашицеобразный или неустойчивый встречался одинаково часто у детей старше года.

**Таблица 3.** Информированность матерей о прибавке массы тела своего ребенка (n=477)

**Table 3.** Mothers' awareness of their child's weight gain (n=477)

Возрастная группа Age group	Прибавка массы тела ребенка (по мнению матери) Child's weight gain (according to mother's opinion)		
	доста- точная sufficient	недоста- точная poor	нет ответа no result
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	44 (86%)	4 (8%)	3 (6%)
6-12 мес. (n=79) 6-12 months (n=79)	73 (92%)	3 (4%)	3 (4%)
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	97 (77%)	12 (9%)	18 (14%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	65 (66%)	7 (7%)	27 (27%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	86 (71%)	15 (12%)	20 (17%)

**Таблица 4.** Характеристика срыгиваний у детей первого года жизни (n=130)**Table 4.** Possetting characteristics in infants (n=130)

Возрастная группа Age group	У Вашего ребенка были рвота или срыгивания за прошедшие 3 нед? Did your child have spit up or vomiting over the past three weeks?	Как часто у Вашего ребенка наблюдаются рвота и (или) срыгивания? How often does your child experience spit up or vomiting?		
	Да Yes	1 раз в день once per day	2 раза в день twice per day	3–10 раз в день 3–10 times per day
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	38 (75%)	7 (18%)	12 (32%)	19 (50%)
6–12 мес. (n=79) 6–12 months (n=79)	28 (35%)	18 (64%)	7 (25%)	3 (11%)

**Таблица 5.** Диагностика младенческих колик у детей первого года жизни (n=79)**Table 5.** Diagnostics of baby colic in infants (n=79)

Возрастная группа Age group	За прошедшую неделю Ваш ребенок был беспокойным, капризным, плакал без причины? Has your child been fussy, irritable, crying for no reason in the past week?	Как долго ежедневно Ваш ребенок беспокоен, капризничает, плачет без причины? How long your child is fussy, irritable, crying for no reason on the daily basis?		
	Да Yes	Менее 3 ч в день Less than 3 hours per day	3–6 ч в день 3–6 hours per day	Все время All the time
До 3 мес. (n=17) Under 3 months (n=17)	7 (41,2%)	6 (85,7%)	-	1 (14,3%)
3–6 мес. (n=32) 3–6 months (n=32)	15 (46,9%)	14 (93,3%)	1 (6,7%)	-
6–12 мес. (n=30) 6–12 months (n=30)	17 (56,7%)	17 (100%)	-	-

**Таблица 6.** Диагностика запора у детей раннего возраста (n=477)**Table 6.** Diagnostics of constipation in infants/toddlers (n=477)

Возрастная группа Age group	За прошедший месяц в среднем сколько дефекаций в неделю было у Вашего ребенка? On average, how many defecations a week did your child have in the past month?					В течение последнего месяца Ваш ребенок сильно тужился во время дефекации? Did your child strained during defecation in the past month?		
	Более 3 раз в день More than 3 times per day	2–3 раза в день 2–3 times per day	1 раз в день Once per day	3–6 раз в неделю 3–6 times per week	2 раза в неделю и реже Less than 2 times per week	Да Yes	Нет No	Не знаю Don't know
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	19 (37%)	15 (29%)	9 (18%)	5 (10%)	3 (6%)	16 (31%)	31 (61%)	4 (8%)
6–12 мес. (n=79) 6–12 months (n=79)	3 (4%)	29 (37%)	27 (34%)	19 (24%)	1 (1%)	27 (34%)	46 (58%)	6 (8%)
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	2 (2%)	42 (33%)	52 (41%)	26 (20%)	5 (4%)	38 (30%)	84 (66%)	5 (4%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	-	23 (23%)	39 (39%)	32 (32%)	5 (5%)	27 (27%)	59 (60%)	13 (13%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	-	13 (11%)	64 (53%)	37 (31%)	7 (6%)	30 (25%)	83 (69%)	8 (7%)

Своевременная социализация ребенка и прививание гигиенических навыков необходимы для созревания и физиологического развития центральной нервной системы (ЦНС), тренировки сфинктеров ЖКТ, мышц передней брюшной стенки и тазового дна, которые относятся к поперечнополосатой мускулатуре и регулируются ЦНС (табл. 8).

Дети начинали приучаться к горшку поздно, после 2 лет, и к 4 годам абсолютное большинство уже не пользовалось подгузниками.

Согласно Римским критериям IV для постановки диагноза «функциональный запор» необходимо наличие хотя бы 2 симптомов из нижеперечисленных, которые на-

**Таблица 7.** Характеристика стула у детей раннего возраста (n=477)

**Table 7.** Stool characteristics in infants/toddlers (n=477)

Возрастная группа Age group	Какой консистенции был стул у Вашего ребенка за прошедший месяц? What stool consistency did your child have over the past month?					
	Жидкий Liquid	Каждый раз разный Different every time	Не очень плотный, но не мягкий Semisolid	Очень мягкий, кашицеобразный Very soft, mushy	Разжиженный с остатками непереваренной пищи Watery with curds/solids	Плотный или очень плотный Solid or hard
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	14 (27%)	3 (6%)	3 (6%)	29 (57%)	2 (4%)	-
6-12 мес. (n=79) 6-12 months (n=79)	2 (3%)	7 (9%)	42 (53%)	21 (27%)	4 (5%)	3 (4%)
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	-	16 (13%)	84 (66%)	16 (13%)	4 (3%)	7 (6%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	-	15 (15%)	61 (62%)	12 (12%)	3 (3%)	7 (7%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	-	16 (13%)	80 (66%)	9 (7%)	3 (2%)	13 (11%)

блюдаются в течение последнего месяца: 2 и менее дефекаций в неделю, плотный стул или боль во время дефекации, сдерживание акта дефекации 1 раз в неделю и чаще, большое количество каловых масс в кишечнике при пальпации живота, стул большого диаметра. Для детей, обученных туалетным навыкам, в Римских критериях IV дополнительно введены 2 критерия: эпизоды недержания кала с любым количеством каловых масс на нижнем белье, эпизоды стула большого объема, который затруднял смыв в канализацию.

На основании анализа полученных ответов у 68 (14,3%) детей раннего возраста был диагностирован функциональный запор (табл. 9).

На первом году жизни частота функционального запора составила у детей в возрасте до 6 мес. 5,8%, у детей в возрасте от 6 до 12 мес. 7,6% и постепенно увеличивалась к 3–4 годам до 21,5%, что согласуется с данными других исследований последнего десятилетия [6].

**Таблица 8.** Наличие гигиенических навыков у детей в возрасте от 1 года до 4 лет (n=347)

**Table 8.** Toilet skills taught to children aged 1 to 4 (n=347)

Возрастная группа Age group	Ваш ребенок уже научился туалетным навыкам и носит трусы вместо подгузников? Has your child already learned toilet skills and wears underwear instead of diapers?	
	Да/Yes	Нет/No
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	15 (12%)	112 (88%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	58 (59%)	41 (41%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	119 (98%)	2 (2%)

**Таблица 9.** Характеристика детей раннего возраста с функциональным запором

**Table 9.** Characteristics of infants/toddlers with functional constipation

Возрастная группа Age group	Запор по Римским критериям IV Constipation according to Rome IV criteria	Пол ребенка / Child's gender		Не обучены туалетным навыкам Not taught with toilet skills
		м/М	ж/Ж	
До 6 мес. (n=51) Under 6 months (n=51)	3 (5,8%)	3	0	-
6-12 мес. (n=79) 6-12 months (n=79)	6 (7,6%)	2	4	-
1 год – 1 год 11 мес. (n=127) 1 year – 1 year and 11 months (n=127)	17 (13,3%)	8	9	17 (100%)
2 года – 2 года 11 мес. (n=99) 2 years – 2 years and 11 months (n=99)	16 (16%)	8	8	3 (18,8%)
3 года – 3 года 11 мес. (n=121) 3 years – 3 years and 11 months (n=121)	26 (21,5%)	17	9	0 (100%)

**Таблица 10.** Характеристика матерей, ответивших: «Не знаю»**Table 10.** Characteristics of mothers responded “Don’t know”

Характеристика матери Mother's characteristics	Не знает о прибавке массы тела (n=71) Mother is not aware of weight gain (n=71)	Не знает, тужится ли ребенок (n=36) Mother is not aware if her child strained (n=36)
Возраст младше 25 лет Age under 25 y. o.	6 (8,5%)	2 (5,6%)
Возраст 25–30 лет Age of 25–30 y. o.	30 (42,3%)	14 (38,9%)
Возраст 30–35 лет Age of 30–35 y. o.	29 (40,8%)	19 (52,8%)
Возраст старше 35 лет Age of 35 y. o.	6 (8,5%)	1 (2,8%)
Беременность была желанной, очень хотела родить ребенка Wanted pregnancy	63 (90%)	33 (92%)
Один ребенок в семье Only child in the family	53 (69%)	25 (74,6%)

В анкете было 2 вопроса с вариантом ответа «Не знаю», что давало возможность оценить информированность матери о здоровье ребенка. Всего ответ «Не знаю» дали 96 матерей из 477, что составило 20,1% от принявших участие в анкетировании, из них 11 матерей не были осведомлены ни о прибавке массы тела, ни о том, тужится ли ребенок во время дефекации (табл. 10).

Матери, не интересовавшиеся ни физическим развитием, ни проблемой дефекации своего ребенка, в подавляющем большинстве были зрелыми женщинами в возрасте 25–35 лет и воспитывали по одному желанному ребенку. Этот факт требует дальнейшего углубленного изучения с привлечением психологов. Обращает на себя внимание то, что у 5 (13,9%) из 36 детей, матери которых не знали, тужится ли их ребенок или нет, диагностирован запор согласно Римским критериям IV.

В течение последних 6 мес. синдром руминации выявлялся у 2 детей; повторные эпизоды рвоты длительностью более 2 ч отмечались у 28 (5,9%) детей, причем только у 3 из них количество эпизодов составило 3 и более раз.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного нами онлайн-анкетирования выявили однотипную тенденцию в формировании ФН ЖКТ у детей раннего возраста. Подавляющее число матерей оказались зрелыми женщинами, воспитывающими одного желанного ребенка, кормили грудью до 12 мес., своевременно вводили прикорм, а частота ФН ЖКТ отражала анатомо-физиологические особенности ребенка раннего возраста и прогрессивно уменьшалась с ростом и взрослением ребенка. Наибольшие диагностические трудности сохраняются при определении функционального запора, который может развиваться как в раннем, так и в старшем возрасте. Наши результаты

в целом совпадают как с результатами метаанализов, так и с отдельными исследованиями, выполненными в последние годы.

В нашей работе функциональный запор был диагностирован в 14,3% случаев, что согласуется с данными систематического обзора 2011 г., в котором распространенность запоров у детей в среднем составляла 12% [7]. У детей первого года жизни функциональный запор отмечался в 7% случаев, к 3–4 годам его частота постепенно увеличивалась до 21,5%. По данным исследователей разных стран, у детей первого года жизни запор встречается в среднем в 2,9% случаев, его частота нарастает на втором году жизни ребенка до 10,1–27%, при этом гендерных различий не выявлено. Наиболее часто функциональный запор отмечается у детей в возрасте 2–4 лет, когда начинается обучение туалетным навыкам детей без адекватного поведения при позыве к дефекации [6].

Согласно исследованию Н. J. Jang et al. [8] лишь 16,6% педиатров четко знали Римские критерии IV, поэтому наблюдались разные подходы к лечению. При функциональном запоре педиатры, в отличие от детских гастроэнтерологов, чаще назначали препараты лактулозы и пробиотики, рекомендовали детям первого года жизни смену адаптированной молочной смеси и проводили терапию менее 3 мес. [8]. Результаты онлайн-анкетирования 362 фармацевтов Австралии показали, что еженедельно консультировали родителей по лечению срыгиваний и колик 76% фармацевтов, а по лечению запоров — 85% фармацевтов, при этом медикаментозная терапия и коррекция питания при запорах рекомендовались практически с одинаковой частотой (70% и 67% соответственно) [9]. У детских гастроэнтерологов препаратами выбора были полиэтиленгликоль и лактулоза в большой дозировке в начале лечения с постепенным уменьшением дозы и длительностью терапии около 6 мес. [8].

Отсутствие единого подхода к диагностике и терапии ФН ЖКТ у врачей разных специальностей выявлено в многоцентровом исследовании [10], проведенном в 2017 г. с участием 278 врачей из 9 стран: Хорватии, Греции, Израиля, Италии, Ливана, Черногории, Сербии, Словении и Испании. Анализ анкет показал, что в среднем только каждый 4-й врач применял Римские критерии III для диагностики ФН ЖКТ, подавляющее большинство педиатров (93,5–97,5%) полагались на личный опыт, в качестве терапии функционального запора применяли диетическую коррекцию и осмотические слабительные [10].

В соответствии с рекомендациями Программы вскармливания детей первого года жизни в РФ на этапе введения прикорма для детей со склонностью к запорам продуктом выбора являются овощные и фруктовые пюре [5]. В питании детей раннего возраста рекомендовано использование продуктов прикорма промышленного выпуска. Примером могут быть продукты детского питания «ФрутоНяня», выпускаемые АО «ПРОГРЕСС». Для первого знакомства с каждой категорией прикорма существует линейка «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» «ФрутоНяня», которая включает гипоаллергенные продукты прикорма: монокомпонентные овощные пюре из брокколи, цветной капусты, кабачков, монокомпонентные безмолочные обогащенные детские каши (рисовую и гречневую), монокомпонентные мясные пюре (из кролика и из индейки), монокомпонентные фруктовые

пюре и детские соки (из яблок и из груш). Низкая иммунорезистентность продуктов прикорма «ФрутоНяня» доказана клинически [11, 12].

У детей старше 2,5 года, страдающих функциональным запором и обученных туалетным навыкам, важнейшую роль играет поведенческая терапия: необходимо регулярно в фиксированное время высаживать на горшок, эмоционально поощрять при удачных попытках дефекации с целью формирования устойчивого рефлекса на акт дефекации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного онлайн-анкетирования матерей совпадают с современными статистическими данными по частоте ФН ЖКТ [4], что позволяет использовать анкетирование родителей в качестве начального этапа диагностики ФН ЖКТ. Результаты опроса в целом отражают анатомо-физиологические особенности созревания ЖКТ ребенка.

В то же время анкетирование выявило проблемы недостаточной (низкой) информированности матерей о состоянии здоровья своих детей, позднее обучение гигиеническим навыкам на 3-м году жизни, нарастание частоты запора к 4-му году жизни. Задержка обучения гигиеническим навыкам при наличии подгузников и нежелание матерей активно принуждать детей к пользованию горшком или унитазом являются современной проблемой цивилизованного общества.

Использование онлайн-опроса по выявлению ФН ЖКТ у детей раннего возраста позволяет выявить существующие проблемы, выставить предварительный диагноз и определить дальнейшую тактику ведения.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «ПРОГРЕСС» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgement

Editorial Board is grateful to JSC «PROGRESS» for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература

1. Rouster A.S., Karpinski A.C., Silver D. et al. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:847–851. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001023.
2. Van Tilburg M.A., Hyman P.E., Rouster A. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166(3):684–689. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
3. Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37(6):432–438. DOI: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
4. Benninga M.A., Nurko S., Faure C. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016; S0016–5085 (16) 00182–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
5. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.; 2019.
6. Vandenplas Y., Levy E., Lemmens R., Devreker T. Функциональный запор у детей. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2017;1:50–57.
7. Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):3–18. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010.
8. Jang H.J., Chung J.Y., Seo J.H. et al. Nationwide Survey for Application of ROME IV Criteria and Clinical Practice for Functional Constipation in Children. *J Korean Med Sci.* 2019;34(26): e183. DOI:10.3346/jkms.2019.34.e183.
9. Hinds R., Loveridge N., Lemberg D.A. et al. Functional gastrointestinal disorders in infants: practice, knowledge and needs of Australian pharmacists. *J Paediatr Child Health.* 2019. DOI: 10.1111/jpc.14536 (Online ahead of print).
10. Scarpato E., Quitadamo P., Roman E. et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Survey on Clinical Approach in the Mediterranean Area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6): e142–e146. DOI:10.1097/MPG.0000000000001550.
11. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;11(4):38–46. DOI: 10.15690/vsp.v11i4.357.
12. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А. и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(2):154–160. DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1533.

## References

1. Rouster A.S., Karpinski A.C., Silver D. et al. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:847–851. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001023.
2. Van Tilburg M.A., Hyman P.E., Rouster A. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166(3):684–689. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
3. Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37(6):432–438. DOI: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
4. Benninga M.A., Nurko S., Faure C. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016; S0016–5085 (16) 00182–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
5. Program for optimizing the feeding of first-year children in the Russian Federation: guidelines. М.; 2019 (in Russ.).
6. Vandenplas Y., Levy E., Lemmens R., Devreker T. Functional constipation in children. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2017;1:50–57.
7. Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):3–18. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010.
8. Jang H.J., Chung J.Y., Seo J.H. et al. Nationwide Survey for Application of ROME IV Criteria and Clinical Practice for Functional Constipation in Children. *J Korean Med Sci.* 2019;34(26): e183. DOI:10.3346/jkms.2019.34.e183.
9. Hinds R., Loveridge N., Lemberg D.A. et al. Functional gastrointestinal disorders in infants: practice, knowledge and needs of Australian pharmacists. *J Paediatr Child Health.* 2019. DOI: 10.1111/jpc.14536 (Online ahead of print).
10. Scarpato E., Quitadamo P., Roman E. et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Survey on Clinical Approach in the Mediterranean Area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6): e142–e146. DOI:10.1097/MPG.0000000000001550.
11. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. The possibilities of diet prophylaxis of atopy in children at the period of additional feeding introduction. *Current Pediatrics.* 2012;11(4):38–46 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v11i4.357.
12. Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Snovskaya M.A. et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Current Pediatrics.* 2016;15(2):154–160 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v15i2.153.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Дубровская Мария Игоревна** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0002-3487-2451;

**Грязнова Екатерина Игоревна** — ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0002-2021-4060.

**Контактная информация:** Дубровская Мария Игоревна, e-mail: marigdubr@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 21.07.2020, поступила после рецензирования 04.08.2020, принята в печать 18.08.2020.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Maria I. Dubrovskaya** — Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Nosocomial Pediatrics of V.A. Tabolina Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-3487-2451.

**Ekaterina I. Gryaznova** — Assistant Professor of the Department of Nosocomial Pediatrics of V.A. Tabolina Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-2021-4060.

**Contact information:** Maria I. Dubrovskaya, e-mail: marigdubr@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 21.07.2020, revised 04.08.2020, accepted 18.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-282-289

## Оценка эффективности использования смеси на основе гидролизата сывороточного белка для нутритивной поддержки детей с детским церебральным параличом

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

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

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность использования полуэлементной смеси при нутритивной поддержке детей с детским церебральным параличом (ДЦП), имеющих дефицит массы тела и гастроинтестинальные симптомы.

**Материал и методы:** обследовано 27 детей с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет. Всем детям проведены: антропометрия (измерение массы тела и линейного роста), измерение толщины кожной складки над трицепсом и бицепсом, измерение окружности плеча, исследование состава тела методом биоимпедансометрии, расчет показателей базовой энергетической потребности. В качестве нутритивной поддержки была использована полуэлементная смесь на основе гидролизата белка молочной сыворотки с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов. Эффективность диетотерапии оценивали через 6 мес. на основании динамики антропометрических показателей и гастроинтестинальных симптомов.

**Результаты исследования:** все дети имели дефицит массы тела, в структуре которого дефицит массы тела тяжелой степени составил 48,2%. При исследовании компонентов в составе тела выявлен дефицит тощей массы, активной клеточной массы, абсолютного и относительного количества жировой массы, общей и внутриклеточной жидкости. Гастроинтестинальные симптомы были преимущественно представлены нарушениями характера и частоты стула в виде запора (70,4% случаев), изменением аппетита (сниженный/избирательный аппетит; 63% случаев) и явлениями метеоризма (51,8%). При повторном осмотре через 6 мес. на фоне нутритивной поддержки полуэлементной смесью у 44,4% детей показатели массы тела достигли возрастной нормы. Дефицит массы тела различной степени сохранялся у 15 (55,6%) пациентов, при этом тяжелый дефицит массы тела — у 6 (22,2%). Диапазон прибавки массы тела составил от 0,5 до 8,4 кг. Увеличение показателей окружности мышц плеча свидетельствует об увеличении соматического пула белка, что подтверждено анализом компонентного состава тела. Зарегистрировано увеличение расчетной величины базовой энергетической потребности. Гастроинтестинальные симптомы купированы в 44,4% случаев, у 15 (55,6%) детей сохранялись запоры.

**Заключение:** высокая эффективность нутритивной поддержки полуэлементной смесью у детей с ДЦП, имеющих дефицит массы тела и гастроинтестинальные симптомы, подтверждается положительной динамикой антропометрических показателей и снижением частоты гастроинтестинальных проявлений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** детский церебральный паралич, дефицит массы тела, антропометрия, биоимпедансометрия, гастроинтестинальные симптомы, нутритивная поддержка, диетотерапия, гидролизат сывороточного белка коровьего молока, полуэлементная смесь.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Титова О.Н., Таран Н.Н., Строкова Т.В. и др. Оценка эффективности использования смеси на основе гидролизата сывороточного белка для нутритивной поддержки детей с детским церебральным параличом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):282–289. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-282-289.

## Evaluation of the efficacy of using a mixture based on whey protein hydrolysate for nutritional supplementation of children with cerebral palsy

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

<sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

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

### ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the efficacy of using a semi-element mixture for nutritional supplementation of children with cerebral palsy (CP) and a body mass deficit with gastrointestinal symptoms.

**Patients and Methods:** 27 children with CP aged from 2 to 18 years were examined. All children underwent the following tests: anthropometry (measurement of body weight and linear growth), measurement of the triceps and biceps skinfold thickness, shoulder circumference measurement, body composition estimation by Bioelectrical Impedance Analysis, calculation of basic energy demand indicators. A semi-elemental mixture based on whey protein hydrolysate with a high content of medium-chain triglycerides was used as nutritional supplementation. The diet therapy efficacy was evaluated after 6 months based on the analysis of the dynamics of anthropometric indicators and gastrointestinal symptoms.

**Results:** all children had a body mass deficit, in the structure of which the severe body mass deficit was 48.2%. The study of body composition components revealed a deficit of lean body mass, active cell mass, absolute and relative amounts of body fat mass, total and intracellular fluid. Gastrointestinal symptoms were mainly represented by disorders of bowel habit in the form of constipation (70.4% of cases), changes in appetite (reduced/selective hunger; 63% of cases) and flatulence (51.8%). When re-examined after 6 months, 44.4% of children's body weight indicators reached the age norm during nutritional supplementation with a semi-elemental mixture. Body mass deficit of various degrees persisted in 15 (55.6%) patients, while severe body mass deficit — only in 6 (22.2%). The range of weight gain was from 0.5 to 8.4 kg. An increase in the shoulder muscles circumference indicates an increase in the somatic protein pool, which is confirmed by the analysis of the body component composition. An increase in the estimated value of the basic energy demand was registered. Gastrointestinal symptoms were stopped in 44.4% of cases, while constipation persisted in 15 (55.6%) children.

**Conclusion:** the high efficiency of nutritional supplementation with the semi-elemental mixture in children with CP, body mass deficit and gastrointestinal symptoms is confirmed by the positive dynamics of anthropometric indicators and a decrease in the frequency of gastrointestinal manifestations.

**KEYWORDS:** cerebral palsy, body mass deficit, anthropometry, bioelectrical impedance analysis, gastrointestinal symptoms, nutritional supplementation, diet therapy, cow's milk protein hydrolysate, semi-elemental mixture.

**FOR CITATION:** Titova O.N., Taran N.N., Strokovaya T.V. et al. Evaluation of the efficacy of using a mixture based on whey protein hydrolysate for nutritional supplementation of children with cerebral palsy. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):282–289. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-282-289.

## ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые формируют двигательные дефекты и обусловлены прогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного [1]. Одно из основных направлений помощи детям с ДЦП составляют реабилитационные мероприятия, призванные улучшить общее самочувствие, моторные навыки и качество жизни в целом. Их эффективность зависит от состояния пищевого статуса и обеспеченности организма ребенка макронутриентами и энергией. В связи с высокой встречаемостью трудностей при приеме пищи, стоматологических проблем (тугоподвижность челюстей, нарушения тонуса и движений губ, неправильный прикус), нарушения процесса глотания (дисфагия/орофарингеальная дисфункция) пациенты с ДЦП составляют группу риска по нутритивной недостаточности [2–4]. Этому также способствуют изменения мышечного тонуса и, как следствие, неправильное положение тела при кормлении, что повышает риск аэрофагии, нарушений работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые встречаются у 92% пациентов и могут проявляться в виде гастроэзофагеального рефлюкса (до 70%) и нарушений характера стула (до 70%).

Доказано, что у детей с ДЦП, испытывающих трудности при кормлении, в первые 5 лет жизни регистрируется задержка роста [5]. Дети с оромоторной дисфункцией в 3–10 раз чаще имеют дефицит массы тела по сравнению с другими детьми с ДЦП [6, 7]. Данные из разных стран показывают, что длительный дефицит нутриентов у детей с ДЦП обуславливает повышение инфекционной заболеваемости, низкое качество жизни и преждевременный летальный исход [8, 9]. Пищевой статус влияет на самочувствие ребенка, формирование моторных навыков и эффективность реабилитационных мероприятий.

Таким образом, дети с ДЦП нуждаются в регулярном мониторинге пищевого статуса и его коррекции при выявлении нарушений. Подход к диетотерапии должен быть персонализированным. Нутритивная поддержка в настоящее время рассматривается как приоритетный и обязательный компонент диетологической коррекции и лечения детей с ДЦП. При выборе энтерального продукта для нутритивной поддержки необходимо учитывать наличие задержки физического развития, дефицита пула белка (соматического, висцерального), степень дефицита массы тела, характер проводимых реабилитационных мероприятий, сопутствующую

патологию со стороны ЖКТ и наличие дисфагии [10–12]. Адекватно подобранная нутритивная поддержка, являющаяся основой диетотерапии, — залог эффективного ведения пациентов данной группы.

**Цель исследования:** оценить эффективность использования полуэлементной смеси при нутритивной поддержке детей с ДЦП, имеющих дефицит массы тела и гастроинтестинальные симптомы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное исследование, одобренное локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Исследование соответствует принципам, изложенным в декларации Хельсинкского соглашения. От всех родителей детей либо их опекунов получено информированное согласие на участие в исследовании.

В отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» обследовано 27 детей, из них 19 (70,4%) девочек, с установленным диагнозом ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет (медиана возраста 11,3 [2; 17,2] года). Питание через гастростому получали 3 (11,1%) ребенка, 24 (88,9%) — питались через рот (*per os*).

**Критерии включения в исследование:** подтвержденный диагноз ДЦП; возраст от 2 до 18 лет; наличие дефицита массы тела различной степени; наличие гастроинтестинальных симптомов (абдоминальный болевой синдром, метеоризм, сниженный/избирательный аппетит, срыгивания/рвота, изменение характера и частоты стула).

**Критерии невключения:** наследственные заболевания, сопровождающиеся двигательными нарушениями, нарушениями мышечного тонуса, низкорослостью и низкой массой тела; целиакия; экзокринная недостаточность поджелудочной железы; заболевания эндокринной системы.

Учитывая наличие у пациентов дефицита массы тела различной степени и гастроинтестинальных симптомов, в качестве нутритивной поддержки была использована полуэлементная смесь на основе гидролизата белка молочной сыворотки с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов (Пептамен® Юниор, Nestle). Объем нутритивной поддержки рассчитывался индивидуально для каждого пациента с учетом выраженности дефицита массы тела. При дефиците массы тела легкой степени объем лечебной смеси составлял 400 мл/сут, при дефиците мас-

сы тела средней и тяжелой степени — 600 мл/сут. Продукт использовали в качестве обогащения основного рациона в дополнительные приемы пищи. Расчет необходимой энергетической ценности рациона у пациентов I–III классов по GMFCS (Gross Motor Function Classification System) осуществляли с учетом рекомендованных возрастных потребностей в пищевых веществах и энергии [13]. При IV–V классе моторных нарушений по GMFCS расчет энергетической ценности рациона проводили по методу Крика с учетом состояния мышечного тонуса, двигательной активности и желаемой прибавки массы тела за сутки.

Эффективность диетотерапии оценивали через 6 мес. по антропометрическим показателям и наличию гастроинтестинальных симптомов.

Всем детям проведены: антропометрия (измерение массы тела и линейного роста), измерение окружности плеча, толщины кожной складки над трицепсом (ТКСТ) и бицепсом (ТКСБ).

Оценку антропометрических данных осуществляли с использованием центильных таблиц, разработанных для пациентов с ДЦП с учетом пола, класса моторной активности по GMFCS и способа питания — через рот (*per os*) или через назогастральный зонд/стому (tube feed) [14]. Полученные центильные показатели конвертированы в сигмальные отклонения Z-score для определения нарушений физического развития согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 1) [15].

Измерение ТКСТ и ТКСБ проводили методом калиперометрии.

Изучение состава тела выполняли методом биоимпедансометрии на портативном анализаторе компонентного состава тела InBody S10 (Biospace Co. Ltd., Корея) в утренние часы после 2-часового голодания. По техническим причинам исследование было проведено только 19 детям. Определяли количество тощей массы (ТМ), активной клеточной массы (АКМ), жировой массы (ЖМ), относительное количество жировой массы (ЖМ%), показатели общей воды организма (ОВО), вне- и внутриклеточной жидкости.

Уровень базовой энергетической потребности (БЭП) рассчитывали по формулам Schofield (WH) и Harris — Benedict, разработанным для детского возраста.

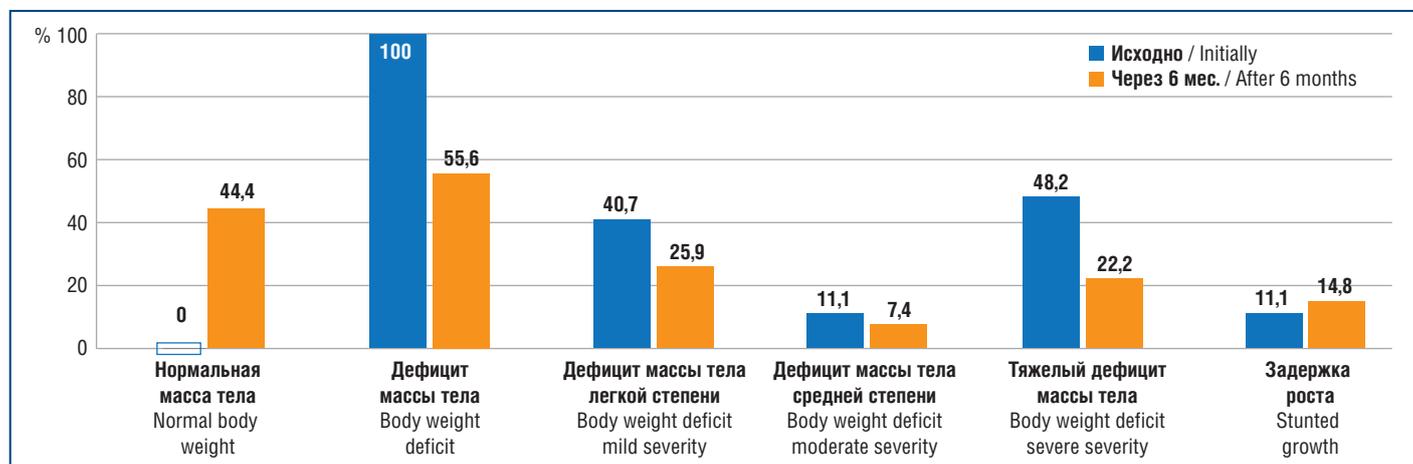
Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ25; UQ75]. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных показателей. Для анализа количественных показателей зависимых групп использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона, для анализа качественных показателей — точный тест Фишера для небольших выборок. Уровень значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Критерии ВОЗ для оценки дефицита массы тела и задержки роста в зависимости от возраста

**Table 1.** The WHO criteria for the body weight deficit and stunted growth depending on age

Показатель / Parameter	Возраст / Age	
	0–5 лет / 0–5 years old	5–19 лет / 5–19 years old
Дефицит массы тела легкой степени (МКБ-10: E44.1) Body weight deficit - mild severity (ICD-10: E44.1)	Z-score масса тела к возрасту / масса к росту < -1 до -2 SD / Z-score body weight-for-age/weight-for-height < -1 to -2 SD	Z-score ИМТ к возрасту < -1 до -2 SD Z-score BMI-for-age < -1 to -2 SD
Дефицит массы тела средней степени (МКБ-10: E44.0) Body weight deficit - moderate severity (ICD-10: E44.0)	Z-score масса тела к возрасту / масса тела к росту < -2 до -3 SD Z-score body weight-for-age/weight-for-height < -2 to -3 SD	Z-score ИМТ к возрасту < -2 до -3 SD Z-score BMI-for-age < -2 to -3 SD
Тяжелый дефицит массы тела (МКБ-10: E43) Body weight deficit - severe severity (ICD-10: E43)	Z-score масса тела к возрасту / масса тела к росту < -3 SD Z-score body weight-for-age/weight-for-height < -3 SD	Z-score ИМТ к возрасту < -3 SD Z-score BMI-for-age < -3 SD
Задержка роста / Stunted growth	Z-score рост к возрасту < -2 до -3 SD / Z-score height-for-age < -2 to -3 SD	
Выраженная задержка роста Pronounced stunted growth	Z-score рост к возрасту < -3 SD / Z-score height-for-age < -3 SD	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела. Note. BMI — body mass index.



**Рис. 1.** Встречаемость дефицита массы тела и задержки физического развития до и после проведения нутритивной поддержки (n=27)

**Fig. 1.** Occurrence of body mass deficit and physical development delay before and after nutritional supplementation (n=27)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети, включенные в исследование, имели дефицит массы тела. Медиана массы тела составила 13 [5,06; 24,5] кг, ИМТ — 11,5 [8,8; 14,5] кг/м<sup>2</sup>, Z-score ИМТ — -2,41 [-3,9; -1], расчетного показателя окружности мышц плеча — 13,1 [9; 18] см. Дефицит массы тела легкой, средней и тяжелой степени зарегистрирован у 11 (40,7%), 3 (11,1%) и 13 (48,2%) детей соответственно (рис. 1). При этом задержка роста (Z-score рост к возрасту <-2) диагностирована у 3 (11,1%) пациентов. Медиана роста составила 105 [59; 153] см, медиана Z-score роста — -0,62 [-3,5; 1,48] (табл. 2).

При исследовании компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (n=19) отмечалось снижение относительно индивидуальной нормы практически всех показателей: массы тела, ТМ, АКМ, ЖМ, ЖМ%, ОВО и внутриклеточной жидкости (табл. 3).

Выявленное различие в показателях БЭП, рассчитанных по формулам Schofield (WH) и Harris — Benedict, связано с отличиями возрастных групп, применяемых в формуле Schofield (WH), и было статистически незначимым (табл. 4), что свидетельствует о возможности использования любой формулы при расчете показателей основного обмена.

При первом осмотре различные гастроинтестинальные симптомы выявлены у всех детей. Чаще всего имели место нарушения характера стула: запор (задержка стула более 48 ч), жидкий или частый полуформленный стул. Дискомфорт в животе, связанный с метеоризмом, и сниженный/избирательный аппетит наблюдались в 51,8% и 63% случаев. Быстрое насыщение, срыгивания или рвота и абдоминальный болевой синдром отмечались реже (табл. 5).

При повторном осмотре через 6 мес. нутритивной поддержки полуэлементной смесью у 12 (44,4%) детей

**Таблица 2.** Основные антропометрические показатели до и после проведения нутритивной поддержки (n=27)

**Table 2.** Main anthropometric indicators before and after nutritional supplementation (n=27)

Показатель / Parameter	Исходно / Initially	Через 6 мес. / After 6 months	p
Масса тела, кг / Body weight, kg	13 [5,06; 24,5]	16,1 [7,66; 28,7]	0,000009
Рост, см / Height, cm	105 [59; 153]	110 [78; 159]	0,000018
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	11,5 [8,8; 14,5]	12,4 [9,3; 15,9]	0,000314
Z-score ИМТ, SD / Z-score of BMI, SD	-2,41 [-3,9; -1]	-1,35 [-3,85; 0,05]	0,000121
Z-score роста, SD / Z-score of height, SD	-0,62 [-3,5; 1,48]	-0,64 [-3,5; 1,48]	0,23
Окружность плеча, см / Shoulder circumference, cm	13,1 [9; 18]	15,5 [11; 19,5]	0,000293
ТКСТ, мм / Triceps skinfold thickness, mm	2 [1; 12]	7 [2; 14]	0,001887
ТКСБ, мм / Biceps skinfold thickness, mm	2 [1; 10]	4 [2; 12]	0,005062

**Таблица 3.** Показатели биоимпедансометрии до и после проведения нутритивной поддержки (n=19)

**Table 3.** Bioelectrical impedance analysis before and after nutritional supplementation (n=19)

Показатель / Parameter	Исходно / Initially	Норма* / Norm*	Через 6 мес. / After 6 months	Норма* / Norm*	p
Масса тела, кг / Body weight, kg	16,2 [11,7; 24,5]	22 [14; 41,34]– 26,9 [23; 38,7]	17,75 [13,7; 28,7]	19,9 [14,4; 47,3]– 27 [19,4; 63,9]	0,000386
ТМ, кг / LBM, kg	14,1 [4,76; 21,15]	18,15 [12,47; 34,37]– 22,3 [17,7; 27,7]	14,45 [6,5; 27,1]	15,95 [12,1; 40,1]– 19,45 [14,7; 49,1]	0,064
АКМ, кг / ACM, kg	9,57 [3,12; 14,08]	12,27 [8,32; 22,8]– 15,4 [12,2; 19,1]	10,45 [3,8; 20]	11,3 [8,3; 27,8]– 13,8 [10,1; 34]	0,058
ЖМ, кг / BFM, kg	2,41 [0,4; 8,34]	4,3 [1,2; 7,34]– 4,8 [3,3; 10]	1,75 [0,4; 10,2]	2,85 [2,2; 6,7]– 5,8 [4,3; 13,4]	0,68
ЖМ% / RFM%	15,8 [2; 64]	18 [10; 25]– 21,5 [20; 24]	11,45 [3; 59,2]	11 [10; 15]– 20,5 [16; 25]	0,6
ОВО, л / TBW, L	10,21 [3,48; 15,48]	13 [1,6; 25,44]– 13,8 [7,2; 21,6]	11,05 [5,3; 20,7]	13,15 [9,4; 31,2]– 16,5 [11,4; 38,2]	0,02
Внеклеточная жидкость, л Extracellular fluid, L	3,13 [0,48; 5,9]	2,99 [0,48; 6,7]– 6,6 [5,3; 8,1]	4,04 [2,6; 7,2]	5 [3,6; 5,5]– 6,1 [4,4; 14,5]	0,001
Внутриклеточная жидкость, л Intracellular fluid, L	5,96 [0,95; 9,41]	5,98 [0,95; 11]– 10,8 [8,6; 13,4]	7,3 [2,7; 14]	8,18 [5,8; 19,4]– 9,95 [7,2; 23,6]	0,0097

**Примечание.** \* В связи с тем что исследования проводили с интервалом 6 мес., аппарат выдавал другие нормативные показатели в соответствии с новыми возрастными группами и антропометрическими данными.

**Note.** \* Due to the fact that the studies were conducted at intervals of 6 months, the device gave out other normative indicators in accordance with new age groups and anthropometric data. LBM — lean body mass, ACM — active cell mass, BFM — body fat mass, RFM% — relative fat mass index, TBW — total body water.

**Таблица 4.** Показатели БЭП до и после проведения нутритивной поддержки (n=27)**Table 4.** Indicators of the BP level before and after nutritional supplementation (n=27)

БЭП, ккал/сут / Basic energy demand, kcal/day	Исходно / Initially	Через 6 мес. / After 6 months	p
По формуле Schofield (WH) / Schofield (WH)	822,06 [278,51; 1061,79]	882,19 [567,25; 1113,9]	0,000006
По формуле Harris — Benedict / Harris — Benedict	780,08 [425,64; 1077,729]	809,21 [542,191; 1113,26]	0,000006

**Таблица 5.** Встречаемость гастроинтестинальных симптомов до и после проведения нутритивной поддержки (n=27)**Table 5.** Incidence of gastrointestinal symptoms before and after nutritional supplementation (n=27)

Показатель / Parameter	Исходно / Initially	Через 6 мес. / After 6 months	p
Гастроинтестинальные симптомы / Gastrointestinal symptoms	27 (100%)	15 (55,6%)	<0,0001
Нарушения стула / Stool disorders:			
запор / constipation	19 (70,4%)	15 (55,6%)	<0,0001
жидкий или частый полуоформленный стул loose or frequent semi-formed stools	8 (29,6%)	0	<0,0001
Нарушения аппетита (сниженный/избирательный аппетит) Eating disorders (reduced/selective hunger)	17 (63%)	0	<0,0001
Быстрое насыщение / Early satiety	2 (7,4%)	0	0,007
Срыгивания/рвота / Regurgitation/vomiting	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0,269
Метеоризм / Flatulence	14 (51,8%)	1 (3,7%)	<0,0001
Абдоминальный болевой синдром / Abdominal pain syndrome	2 (7,4%)	0	0,007

показатели массы тела соответствовали возрастной норме. Дефицит массы тела различной степени сохранялся у 15 (55,6%) пациентов, при этом тяжелый дефицит массы тела регистрировался только у 6 (22,2%) детей (см. рис. 1). Диапазон прибавки массы тела составил от 0,5 до 8,4 кг (медиана 2,5 [0,5; 8,4] кг). У детей с легким дефицитом массы тела прибавка массы тела составила 0,5–5,2 кг (медиана 2,25 [0,5; 5,2] кг), со средним дефицитом массы тела — 2,5–7,7 кг (медиана 3,2 [2,5; 7,7] кг), с тяжелым дефицитом массы тела — 0,5–8,4 кг (медиана 2,2 [0,5; 8,4] кг). Задержка роста по Z-score диагностирована у 4 (14,8%) пациентов. Увеличение числа детей с задержкой роста связано с переходом в другую возрастную категорию пациента V класса моторной активности по GMFCS.

На фоне нутритивной поддержки отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение показателей массы тела, ИМТ, Z-score ИМТ, TSKT и ТКСБ (см. табл. 2). Увеличение показателей окружности мышц плеча от 13,1 до 15,5 см ( $p = 0,000293$ ) свидетельствует об увеличении соматического пула белка. Показатели биоимпедансометрии также продемонстрировали статистически значимую положительную динамику композиционного состава тела ( $p < 0,05$ ). На фоне увеличения мышечной массы отмечена редукция ЖМ ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 3).

Увеличение массы тела за счет АКМ сопровождалось статистически значимым ( $p = 0,000006$ ) повышением расчетных величин БЭП, полученных как по формуле Schofield (WH), так и по формуле Harris — Benedict (см. табл. 4).

У 12 (44,4%) детей гастроинтестинальные симптомы были купированы, у 15 (55,6%) — сохранялась задержка стула (запор). У одного (3,7%) ребенка, относившегося к V классу по GMFCS, задержка стула сочеталась с метеоризмом и срыгиваниями (см. табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ДЦП составляют группу риска по нутритивной недостаточности в связи с высокой встречаемостью трудностей в процессе приема пищи, связанных с нарушением жевания, глотания, а также из-за употребления однообразной пищи определенной текстуры и консистенции. Несоответствие энергетической ценности рациона энерготратам и дефицит макронутриентов, в первую очередь белка, приводят к задержке физического развития, недостаточной прибавке массы тела, саркопении, снижению эффективности реабилитационных мероприятий и низкому качеству жизни. Среди детей с ДЦП распространенность дефицита массы тела, по разным данным, составляет от 40 до 70% [2, 16]. В связи с этим нутритивная поддержка является обязательным компонентом комплекса реабилитационных мероприятий у таких детей.

Исходно у 48,2% детей, включенных в исследование, был зарегистрирован дефицит массы тела тяжелой степени. Анализ компонентов состава тела показал, что дефицит массы тела был обусловлен дефицитом ТМ, АКМ, абсолютного и относительного количества ЖМ, снижением ОВО и внутриклеточной жидкости. Полученные данные не противоречат многочисленным исследованиям, подтверждающим негативное влияние алиментарного дефицита на процессы роста и развития детей [17–21]. В исследовании A.R. Almuneef et al. [21] при анализе антропометрических данных 74 детей с ДЦП дефицит массы тела отмечен более чем в 50% случаев. В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня основного обмена по сравнению с возрастными нормами у детей с ДЦП на фоне нутритивного дефицита, особенно при тяжелом дефиците массы тела [22, 23].

Среди детей с ДЦП часто выявляются изменения в работе ЖКТ: оральная, фарингеальная или эзофаге-

альная дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроинтестинальная пищевая аллергия, срыгивания, рвота, запоры и др. По данным зарубежных авторов, встречаемость дисфагии составляет 99%, запоров — 26%, рвоты — 22% [16]. При первичном осмотре детей, включенных в наше исследование, гастроинтестинальные симптомы были преимущественно представлены нарушениями характера и частоты стула в виде запоров (70,4%), изменением аппетита (сниженный/избирательный аппетит; 63%) и явлениями метеоризма (51,8%). В связи с наличием гастроинтестинальных симптомов, а также тяжелой недостаточности питания в 48,2% случаев, на фоне которой снижаются функциональные возможности ЖКТ, в качестве нутритивной поддержки был использован полуэлементный продукт на основе гидролизата сывороточного белка коровьего молока, содержащий в своем составе среднепечечные триглицериды, без лактозы [24].

При повторном осмотре через 6 мес. на фоне нутритивной поддержки полуэлементной смесью у 12 (44,4%) детей показатели массы тела соответствовали возрастной норме. Дефицит массы тела различной степени сохранился у 15 (55,6%) пациентов, при этом тяжелый дефицит массы тела регистрировался только у 6 (22,2%) детей. Полученное увеличение показателей окружности мышц плеча свидетельствует об увеличении соматического пула белка, что было подтверждено результатами биоимпедансометрии. Проведенная нутритивная поддержка обеспечила достоверное увеличение массы тела за счет ТМ, АКМ и способствовала росту БЭП. Повышение показателей массы тела, окружности мышц плеча, АКМ и БЭП говорит об адекватности проводимой нутритивной поддержки и достаточном обеспечении организма белком и энергией [15, 22].

Полученные данные подтверждают данные А.А. García-Contreras et al. [23], которые показали, что увеличение ТМ благоприятно влияет на уровень БЭП и является критерием эффективности проводимой диетотерапии.

Гастроинтестинальные симптомы были купированы у 12 (44,4%) детей, у 15 (55,6%) — сохранялась задержка стула (запор). У одного (3,7%) ребенка запор сочетался с метеоризмом и срыгиваниями. К. Savage et al. [24] также описали эффективность использования полуэлементной смеси на основе гидролизата сывороточного белка коровьего молока в сочетании с коррекцией рациона у пациентов с ДЦП. На фоне проводимой диетотерапии отмечались снижение частоты гастроинтестинальных проявлений и положительная динамика антропометрических показателей. Также в ряде исследований подтверждено положительное влияние белкового компонента пищи, представленного гидролизатом белка молочной сыворотки, на скорость эвакуации содержимого из желудка, что является благоприятным фактором при лечении гастроэзофагеального рефлюкса [25–28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ДЦП относятся к группе риска по нарушениям нутритивного статуса, главным образом, недостаточности питания. Профилактика и коррекция нарушений нутритивного статуса у детей с ДЦП требует дифференцированного подхода с учетом физического развития, степени дефицита массы тела и состояния ЖКТ. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую

эффективность нутритивной поддержки полуэлементной смесью у детей с ДЦП, имеющих дефицит массы тела и гастроинтестинальные симптомы, что подтверждается положительной динамикой антропометрических показателей за счет ТМ, АКМ, увеличением БЭП и снижением частоты гастроинтестинальных проявлений. Таким образом, диетологические мероприятия являются важной составной частью комплексного лечения и реабилитации детей с ДЦП.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию Nestle за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Nestle for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература

1. Союз педиатров России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация экспертов по ДЦП и сопряженным заболеваниям, МООСБТ, Союз реабилитологов России. Детский церебральный паралич (ДЦП). (Электронный ресурс). URL: [https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR\\_DPC.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR_DPC.pdf). (Дата обращения: 22.09.2019).
2. Scarpato E., Staiano A., Molteni M. et al. Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(6):763–770. DOI: 10.1080/09637486.2017.1289502.
3. Erkin G., Culha C., Ozel S. et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res*. 2010;33:218–224. DOI: 10.1097/MRR.0b013e3283375e10.
4. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L. et al. Clinical signs suggestive of pharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2015;38:192–201. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.12.021.
5. Strand K.M., Dahlseng M.O., Lydersen S. et al. Growth during infancy and early childhood in children with cerebral palsy: A population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:924–930. DOI: 10.1111/dmcn.13098.
6. Polack S., Adams M., O'banion D. et al. Children with cerebral palsy in Ghana: Malnutrition, feeding challenges and caregiver quality of life. *Dev. Med. Child Neurol*. 2018;60:914–921. DOI: 10.1111/dmcn.13797.
7. Kakooza-Mwesige A., Tumwine J.K., Eliasson A.C. et al. Malnutrition is common in Ugandan children with cerebral palsy, particularly those over the age of five and those who had neonatal complications. *Acta Paediatr*. 2015;104:1259–1268. DOI: 10.1111/apa.13089.
8. Power R., King C., Muhit M. et al. Health-related quality of life of children and adolescents with cerebral palsy in low-and middle-income countries: A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60:469–479. DOI: 10.1111/dmcn.13681.
9. Jahan I., Karim T., Das M.C. et al. Mortality in children with cerebral palsy in rural Bangladesh: A population-based surveillance study. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(11):1336–1343. DOI: 10.1111/dmcn.14256.
10. Справочник по клиническому питанию. Под ред. В.М. Луфта. СПб.: НИИСП им. Джанелидзе; 2018.
11. Нейродиетология детского возраста. Под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия; 2012.
12. Иванов Д.О., Строкова Т.В., Камалова А.А. и др. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом: учебное пособие. СПб.; 2020.
13. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432–08. (Электронный ресурс). URL: <http://rospotrebnadzor.ru/documents>. (Дата обращения: 28.08.2020).
14. Life Expectancy for CP, VS, TBI and SCI. <http://www.LifeExpectancy.org/Articles/NewGrowthCharts.shtml>. (Electronic resource). (Access date: 28.08.2020).
15. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children: a joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund 2009.

16. Romano C., Wynckel M., Hulst J. et al. ESPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646.
17. Rytter M.J., Michaelsen K.F., Friis H., Christensen V.B. Acute malnutrition in children. *Ugeskr Laeger.* 2017;179(20): V03170193.
18. Bhutta Z.A., Berkley J.A., Bandsma R.H.J. et al. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17067. DOI: 10.1038/nrdp.2017.67.
19. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринологии. 2-е изд. М.: Литтерра; 2014.
20. Larson-Nath C., Goday P. Malnutrition in children with chronic disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):349–358. DOI: 10.1002/ncp.10274.
21. Almuneef A.R., Almajwal A., Alam I. et al. Malnutrition is common in children with cerebral palsy in Saudi Arabia — a cross-sectional clinical observational study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):317. DOI: 10.1186/s12883-019-1553-6.
22. Arrowsmith E.F., Allen J.R., Gaskin K.J.H. et al. Nutritional rehabilitation increases the resting energy expenditure of malnourished children with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(2):170–175. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04166.x.
23. García-Contreras A.A., Vásquez-Garibay E.M., Romero-Velarde E., Ibarra-Gutierrez A.I. Energy expenditure in children with cerebral palsy and moderate / severe malnutrition during nutritional recovery. *Nutr Hosp.* 2015;31(5):2062–2069. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8588.
24. Savage K., Kritas S., Schwarzer A., Davidson G. Whey- vs casein-based enteral formula and gastrointestinal function in children with cerebral palsy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(Suppl 1):118S–123S. DOI: 10.1177/0148607111428139.
25. Gangil A., Patwari A.K., Bajaj P. et al. Gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *Indian Pediatr.* 2001;38:766–770. PMID: 11463964.
26. Vandenplas Y., Rudolph C.D., di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498–547. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
27. Ерпулева Ю.В. Смеси на основе гидролизата сывороточного белка в практике врача-интенсивиста. *Медицинский алфавит.* 2018;2(18):43–50.
28. Brun A.C., Størdal K., Johannesdottir G.B. et al. The effect of protein composition in liquid meals on gastric emptying rate in children with cerebral palsy. *Clin Nutr.* 2012;31(1):108–112. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.07.009.
7. Kakooza-Mwesige A., Tumwine J.K., Eliasson A.C. et al. Malnutrition is common in Ugandan children with cerebral palsy, particularly those over the age of five and those who had neonatal complications. *Acta Paediatr.* 2015;104:1259–1268. DOI: 10.1111/apa.13089.
8. Power R., King C., Muhit M. et al. Health-related quality of life of children and adolescents with cerebral palsy in low- and middle-income countries: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60:469–479. DOI: 10.1111/dmcn.13681.
9. Jahan I., Karim T., Das M.C. et al. Mortality in children with cerebral palsy in rural Bangladesh: A population-based surveillance study. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(11):1336–1343. DOI: 10.1111/dmcn.14256.
10. Handbook of clinical nutrition. Ed. V.M. Lufta. St. Petersburg: Dzhanelidze Research Institute; 2018.
11. Pediatric neurodietology. V.M. Studenikin ed. М.: Dynastiya; 2012.
12. Ivanov D.O., Strokova T.V., Kamalova A.A. et al. Diagnostics and correction of nutritional status in children with infantile cerebral palsy: a tutorial. Spb.; 2020.
13. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. MR 2.3.1.2432–08. (Electronic resource). URL: <http://rospotrebnadzor.ru/documents>. (Access date: 28.08.2020) (in Russ.).
14. Life Expectancy for CP, VS, TBI and SCI. <http://www.LifeExpectancy.org/Articles/NewGrowthCharts.shtml>. (Electronic resource). (Access date: 28.08.2020).
15. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children: a joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund 2009.
16. Romano C., Wynckel M., Hulst J. et al. ESPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646.
17. Rytter M.J., Michaelsen K.F., Friis H., Christensen V.B. Acute malnutrition in children. *Ugeskr Laeger.* 2017;179(20): V03170193.
18. Bhutta Z.A., Berkley J.A., Bandsma R.H.J. et al. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17067. DOI: 10.1038/nrdp.2017.67.
19. Dedov I.I., Peterkova V.A. Pediatric endocrinologist reference book. 2nd ed. М.: Литтерра; 2014.
20. Larson-Nath C., Goday P. Malnutrition in children with chronic disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):349–358. DOI: 10.1002/ncp.10274.
21. Almuneef A.R., Almajwal A., Alam I. et al. Malnutrition is common in children with cerebral palsy in Saudi Arabia — a cross-sectional clinical observational study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):317. DOI: 10.1186/s12883-019-1553-6.
22. Arrowsmith E.F., Allen J.R., Gaskin K.J.H. et al. Nutritional rehabilitation increases the resting energy expenditure of malnourished children with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(2):170–175. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04166.x.
23. García-Contreras A.A., Vásquez-Garibay E.M., Romero-Velarde E., Ibarra-Gutierrez A.I. Energy expenditure in children with cerebral palsy and moderate / severe malnutrition during nutritional recovery. *Nutr Hosp.* 2015;31(5):2062–2069. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8588.
24. Savage K., Kritas S., Schwarzer A., Davidson G. Whey- vs casein-based enteral formula and gastrointestinal function in children with cerebral palsy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(Suppl 1):118S–123S. DOI: 10.1177/0148607111428139.
25. Gangil A., Patwari A.K., Bajaj P. et al. Gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *Indian Pediatr.* 2001;38:766–770. PMID: 11463964.
26. Vandenplas Y., Rudolph C.D., di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498–547. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
27. Ерпулева Ю.В. Смеси на основе гидролизата в питании детей. *Лекция. Медицинский алфавит.* 2018;2(18):43–50 (in Russ.).
28. Brun A.C., Størdal K., Johannesdottir G.B. et al. The effect of protein composition in liquid meals on gastric emptying rate in children with cerebral palsy. *Clin Nutr.* 2012;31(1):108–112. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.07.009.

## References

- Union of Pediatricians of Russia, All-Russian Society of Neurologists, National Association of Cerebral Palsy and Associated Diseases, МЕРБТ, Union of Russian Rehabilitators. Children's Cerebral Palsy (Cerebral Palsy). (Electronic resource). URL: [https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR\\_DPC.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR_DPC.pdf). (Access date: 22.09.2019) (in Russ.)
- Scarpato E., Staiano A., Molteni M. et al. Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;68(6):763–770. DOI: 10.1080/09637486.2017.1289502.
- Erkin G., Culha C., Ozel S. et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res.* 2010;33:218–224. DOI: 10.1097/MRR.0b013e3283375e10.
- Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L. et al. Clinical signs suggestive of pharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2015;38:192–201. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.12.021.
- Strand K.M., Dahlseng M.O., Lydersen S. et al. Growth during infancy and early childhood in children with cerebral palsy: A population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:924–930. DOI: 10.1111/dmcn.13098.
- Polack S., Adams M., O'banion D. et al. Children with cerebral palsy in Ghana: Malnutrition, feeding challenges and caregiver quality of life. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60:914–921. DOI: 10.1111/dmcn.13797.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Титова Ольга Николаевна** — аспирант отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.21, ORCID iD 0000-0002-5876-8472.

**Таран Наталия Николаевна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.21; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0001-9557-387X.

**Строкова Татьяна Викторовна** — д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.21; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

**Павловская Елена Вячеславовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе д.21, ORCID iD 0000-0002-4505-397X.

**Келейникова Антонина Вячеславовна** — аспирант отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.21, ORCID iD 0000-0003-0567-6643.

**Матинян Ирина Александровна** — к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.21, ORCID iD 0000-0002-58768472.

**Контактная информация:** Таран Наталия Николаевна, e-mail: pknt@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Olga N. Titova** — post-graduate student of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: 21, Kashirskoe road, Moscow, 115446, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-5876-8472.

**Natalia N. Taran** — Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: 21, Kashirskoe road, Moscow, 115446, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9557-387X.

**Tatiana V. Stroкова** — Dr. of Sci. (Med), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: 21, Kashirskoe road, Moscow, 115446, Russian Federation; Head of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9900-4073.

**Elena V. Pavlovskaya** — Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: 21, Kashirskoe road, Moscow, 115446, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-4505-397X.

**Antonina V. Keleynikova** — post-graduate student of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: 21, Kashirskoe road, Moscow, 115446, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-0567-6643.

**Irina A. Matinyan** — Cand. of Sci. (Med), Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: 21, Kashirskoe road, Moscow, 115446, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-5876-8472.

**Contact information:** Natalia N. Taran, e-mail: pknt@mail.ru **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296

## Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени

И.Г. Никитин<sup>1,2</sup>, А.В. Волнухин<sup>3,4</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГАОУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>4</sup>АО «Фармстандарт», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен современным научным данным о патогенезе желчнокаменной болезни и имеющимся на сегодняшний день возможностям для оптимизации литолитической терапии. Показано, что желчнокаменную болезнь следует рассматривать как местное проявление системных нарушений метаболического и воспалительного генеза во всем организме. Продемонстрирована ключевая роль в ее развитии инсулинорезистентности, нарушений обмена холестерина, желчных кислот, дискинезии желчных путей и выработки медиаторов воспаления. Выделены факторы, обуславливающие коморбидность желчнокаменной болезни с сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными болезнями, раком желудочно-кишечного тракта различной локализации и заболеваниями печени; обоснована роль холелитиаза как фактора риска и критерия неблагоприятного прогноза. Рассмотрен патогенетически оправданный подход к совершенствованию перорального литолиза, обеспечивающий комплексное воздействие терапии; обоснована рациональность использования фиксированной комбинации урсодезоксихолевой кислоты и глицирризиновой кислоты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** желчнокаменная болезнь, холелитиаз, холестериновые камни, пероральный литолиз, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, комплексная терапия, метаболические нарушения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Никитин И.Г., Волнухин А.В. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):290–296. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296.

## Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of the pathogenesis and comorbidity, relevant therapeutic targets

I.G. Nikitin<sup>1,2</sup>, A.V. Volnukhin<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Sechenov University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>JSC Pharmstandard, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article is devoted to current scientific data on the cholelithiasis pathogenesis and opportunities for optimizing litholytic therapy. It is shown that cholelithiasis should be considered as a topical manifestation of systemic disorders of metabolic and inflammatory genesis throughout the body. The article shows the key role in the development of its insulin resistance, imbalanced cholesterol and bile acid metabolism, biliary dyskinesia, and the production of inflammatory mediators. There are factors that cause cholelithiasis comorbidity with cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, gastrointestinal cancer of various localization, and liver diseases. The role of cholelithiasis as a risk factor and a criterion for an adverse prognosis is justified. Pathogenetically justified method for improving oral litholysis, which provides a complex therapy effect, is considered; the rationality of using a fixed combination of ursodeoxycholic acid and glycyrrhizic acid is justified.

**KEYWORDS:** gallstone disease, cholelithiasis, cholesterol stones, oral litholysis, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, complex therapy, metabolic disorders.

**FOR CITATION:** Nikitin I.G., Volnukhin A.V. Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of the pathogenesis and comorbidity, relevant therapeutic targets. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):290–296. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296.

### ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) известна врачам уже на протяжении нескольких веков. Впервые данное заболевание было описано Антонио Бенивьяни в 1507 г. [1]. В со-

временной медицине под ЖКБ, или холелитиазом, принято понимать хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в желчных путях [2].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

По данным статистики, в Европе и США ЖКБ страдают 15–20% жителей [3–6]. Эти цифры можно экстраполировать и на Россию. Вместе с тем справедливо будет заметить, что распространенность холелитиаза в разных странах отличается значительной вариабельностью, что определяется генетическими и внешними факторами [5].

Являясь причиной наибольшего числа госпитализаций среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта, ЖКБ также занимает позицию одной из наиболее затратных для здравоохранения болезней пищеварительной системы [3–7].

К основным факторам риска холелитиаза относятся: пожилой возраст; женский пол; беременность; прием эстрогенов в период постменопаузы; высококалорийная диета, богатая легкоусвояемыми углеводами и бедная клетчаткой; избыточная масса тела или ожирение; наследственная предрасположенность [7, 8].

Несмотря на то, что заболевание встречается преимущественно в возрасте старше 40 лет, отмечается повсеместная тенденция к его омоложению. Все чаще данный диагноз ставится в детском и подростковом возрасте. Данный факт связывают прежде всего с увеличением распространенности у этой категории пациентов ожирения, гиподинамии, сахарного диабета, а также с ранней беременностью [4].

По составу камни делят на холестериновые и пигментные. Локализоваться они могут в желчном пузыре, реже — в общем желчном протоке и внутрипеченочных желчных путях. В 80% случаев заболевание протекает бессимптомно и камни обнаруживаются случайно при ультразвуковом исследовании [9]. Из них 80–90% состоят преимущественно из холестерина [7, 8].

## ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Появляется все больше данных, характеризующих ЖКБ не только как самостоятельное заболевание, но и как коморбидную патологию, имеющую тесную этиологическую и патогенетическую связь с другими болезнями. Она может способствовать их развитию и прогрессированию, влиять на исходы. Возможна и обратная связь: определенные заболевания и состояния могут служить дополнительным фактором риска камнеобразования.

Доказано, что пациенты с холелитиазом, особенно женского пола и молодого возраста, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [4, 10, 11].

Выявлена прямая связь между ЖКБ и раком желчного пузыря, а также раком желудка, гепатоцеллюлярной карциномой, холангиокарциномой, раком поджелудочной железы, колоректальным раком [12].

Установлено, что при наличии ЖКБ риск смерти от всех причин и от онкологической патологии повышается на 30%, а смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — на 40% [13].

Ввиду анатомического и физиологического единства гепатолиарной системы особого внимания заслуживает сочетание холелитиаза с заболеваниями печени. По имеющимся данным, наличие хронического заболевания печени увеличивает вероятность развития ЖКБ в 1,2–5 раз. При этом распространенность холелитиаза растет пропорционально увеличению класса печеночной недостаточности

по Чайлду — Пью [6]. Корреляция была установлена для вирусных гепатитов В и С, что, вероятно, связано с прямым повреждающим действием вируса на клетки стенки желчного пузыря. В отношении алкогольной болезни печени однозначные выводы сделать сложно ввиду противоречивости данных, свидетельствующих либо об отсутствии влияния алкоголя на литогенез, либо о его профилактическом потенциале в умеренных дозах [14–17].

Наиболее сильная взаимосвязь определена для холелитиаза и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), особенно у пациентов женского пола. При наличии ЖКБ распространенность НАЖБП в 2 раза выше, чем в общей популяции [18], так же как и выше распространенность воспалительной формы заболевания — неалкогольного стеатогепатита [19]. Примечательно, что холецистэктомия не решает проблему, а является независимым фактором риска НАЖБП [20].

В свою очередь, НАЖБП — это независимый фактор риска ЖКБ, который увеличивает вероятность заболевания более чем на 50% [20]. Дополнительными факторами, способствующими камнеобразованию у этих пациентов, являются старший возраст, высокие значения индекса массы тела и женский пол [21]. При этом распространенность холелитиаза прогрессивно увеличивается по мере возрастания стадии НАЖБП [22] и стадии фиброза: на стадии 0–II составляет 15%, на стадии III — 29%, а на стадии IV (цирроз) — 56% [19].

## КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЖКБ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Образование холестериновых камней в желчном пузыре неразрывно связано с нарушением обмена холестерина. Холестерин в организм поступает извне с пищей, а также синтезируется в печени (эндогенный холестерин). Пищевой холестерин всасывается в тонкой кишке в кровь. Попав в системный кровоток, в составе липопротеидов низкой плотности, хиломикрон и липопротеидов высокой плотности он доставляется в гепатоциты. Абсорбированный и синтезированный холестерин составляет пул внутрипеченочного холестерина. Далее его метаболизм осуществляется тремя путями. Холестерин подвергается этерификации и депонируется в гепатоцитах, включается в состав липопротеидов очень низкой плотности и поступает в системный кровоток, используется для синтеза желчных кислот, в составе которых затем выводится с желчью; секретирован с желчью в неизменном виде. Регуляция синтеза холестерина, желчных кислот и секреции холестерина с желчью осуществляется через фарнезоидные X-рецепторы. Попадая вместе с желчью в желчные каналы, холестерин, желчные кислоты и фосфолипиды формируют простые мицеллы (1–2 нм), смешанные мицеллы (4–8 нм), небольшие однослойные везикулы (40–100 нм) или большие многослойные везикулы (300–500 нм) [23].

В формировании холестериновых камней ключевая роль принадлежит инсулинорезистентности, гипергликемии / сахарному диабету, дислипидемии и ожирению [8]. На фоне инсулинорезистентности повышается синтез эндогенного холестерина в печени и его секреция с желчью, что ведет к перенасыщению последней холестерином; нарушается обратный транспорт холестерина в печень в составе липопротеидов высокой плотности; снижается уровень желчных кислот, препятствующих камнеобразо-

ванию; отмечается нарушение моторики и эвакуаторной функции желчного пузыря [4, 19]. Аналогичное негативное влияние на опорожнение желчного пузыря, синтез холестерина и состав желчи оказывают гипертриглицеридемия, сахарный диабет и ожирение [21]. Таким образом эти факторы риска реализуют свой литогенный потенциал.

Перенасыщение холестерином и стаз желчи создают условия для образования кристаллов холестерина в просвете желчного пузыря — нуклеации. Ускоряют этот процесс повышенная секреция муцина в просвет желчного пузыря и воспаление его стенки, развивающееся с участием таких медиаторов, как интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-10, ИЛ-12 (p70), ИЛ-13, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ряд других [24].

Агрегация кристаллов холестерина и их конгломерация с муцином ведут к образованию микроскопических камней, из которых со временем формируются холестериновые камни.

Дополнительными патогенетическими факторами, способствующими реализации данного патогенетического каскада, могут быть определенные генетические полиморфизмы, повышенное всасывание пищевого холестерина и реабсорбция желчного холестерина, вялая перистальтика кишечника, изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты [4].

Более высокая распространенность ЖКБ у женщин обусловлена влиянием эстрогенов, заключающимся в повышении синтеза холестерина и снижении образования желчных кислот [4].

С точки зрения патогенеза связь холелитиаза с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями объясняется общими патогенетическими факторами — инсулинорезистентностью, ожирением, сахарным диабетом / гипергликемией, дислипидемией, воспалением и общими генетическими полиморфизмами. В основе связи с онкологической патологией могут быть воспаление и нарушение оттока желчи [5, 6, 11, 19, 21].

При хронических заболеваниях печени повышенный риск камнеобразования в желчном пузыре связан с поражением гепатоцитов, следствием чего являются снижение синтеза и нарушение транспорта желчных кислот, уменьшение секреции аполиipoproteинов AI и AII [6]. Немаловажная роль при этом может принадлежать воспалению, обуславливающему повреждение клеток печени и нарушение моторики желчных путей [25].

В основе коморбидности НАЖБП и холелитиаза прежде всего находятся общие метаболические нарушения — сахарный диабет 2 типа, центральное ожирение и инсулинорезистентность [18, 21]. Весомый вклад во взаимноеотягающее влияние двух заболеваний вносит воспаление, запускающее развитие стеатогепатита и фиброгенез в печени, а также поддерживающее литогенез в желчном пузыре [11, 22]. Кроме того, механизм камнеобразования при НАЖБП может быть запущен нарушением липидного обмена, угнетением окисления жирных кислот и усилением липогенеза [26].

После холецистэктомии меняется метаболизм желчных кислот и их регулирующее влияние на обмен глюкозы и липидов в печени через фарнезоидные X-рецепторы и TGR5. Кроме того, снижается уровень фактора роста фибробластов 19 (FGF19), регулирующего синтез желчных кислот и липогенез в печени, который секретируется преимущественно слизистой оболочкой желчного пузыря [27–29]. Все это может стать причиной развития НАЖБП.

Таким образом, можно констатировать, что образование холестериновых камней в желчном пузыре является следствием сочетанного влияния целого ряда местных и общих факторов, а саму ЖКБ следует рассматривать как проявление системных нарушений метаболического и воспалительного генеза.

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

В соответствии с последними рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [2] при бессимптомном течении ЖКБ показаны наблюдательная тактика, коррекция питания и образа жизни. Следует придерживаться низкоуглеводной диеты, богатой растительным белком, грубой клетчаткой и растительными маслами. Допускается умеренное потребление алкоголя (при отсутствии других противопоказаний). Также необходима адекватная физическая активность, целью которой являются достижение и поддержание нормальной массы тела.

При появлении клинических симптомов методом выбора становится хирургическое лечение — холецистэктомия, которая выполняется открытым или лапароскопическим доступом. Риски для жизни и здоровья пациента, связанные с выполнением холецистэктомии, невысокие. Смертность после операции составляет менее 1%, постхолецистэктомический синдром развивается примерно у 10% пациентов. Возможные негативные последствия холецистэктомии связаны с потерей желчного пузыря как естественного резервуара и нарушением транскишечного транспорта желчных кислот и их сигнальной функции через фарнезоидные X-рецепторы [4]. Кроме того, после перенесенной холецистэктомии имеет место риск развития НАЖБП.

У ограниченного числа пациентов возможно применение неинвазивного метода — чрескожной ударно-волновой литотрипсии.

У некоторых пациентов может быть применен пероральный литолиз с использованием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при соблюдении определенных условий: наличии холестериновых камней диаметром менее 20 мм и при функционирующем желчном пузыре [2].

Вопрос назначения УДХК для первичной профилактики камнеобразования является дискуссионным. Тем не менее в рандомизированном контролируемом исследовании было продемонстрировано достоверное снижение риска камнеобразования на фоне приема в течение 24 мес. УДХК после выполнения хирургической операции по формированию обходного желудочного анастомоза [30]. Ряд специалистов считают возможным назначение УДХК коротким курсом с профилактической целью при высоком риске билиарного сладжа или камнеобразования, например после быстрого значительного похудения или бариатрической операции [7]. Этот тезис находит отражение в клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени [3].

## УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

УДХК в настоящее время широко применяется для перорального литолиза у пациентов с холелитиазом. Однако первое документальное подтверждение успешного растворения холестериновых камней связано с применением в 1972 г. другой желчной кислоты — хенодезоксихолевой (ХДХК) [31]. Обладая не меньшей эффективностью и повышенной безопасностью, более гидрофильная УДХК быстро заместила ХДХК в клинической практике и именно на ос-

новании ее применения сформирована современная база знаний в области перорального литолиза [8].

История использования УДХК для лечения ЖКБ берет свое начало в Китае, где столетиями применяли желчь взрослых черных медведей для лечения различных гепатобилиарных расстройств [8]. В начале XX в. из желчи белого медведя была выделена ХДХК, которая первоначально получила название «урсохолеиновая кислота». В 1927 г. из желчи медведя была выделена собственно УДХК. Название происходит от латинского «*ursus*» (медведь) и связано с тем, что УДХК является основной желчной кислотой медвежьей желчи [32].

УДХК представляет собой гидрофильную желчную кислоту. Ее основные фармакологические эффекты при холелитиазе связаны со способностью снижать насыщение желчи холестерином за счет подавления его кишечной абсорбции и реабсорбции, угнетения синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь. Кроме того, УДХК уменьшает всасывание гидрофобных эндогенных желчных кислот из тонкой кишки, растворяет их соли и оказывает желчегонное действие. Это обеспечивает защиту клеточных мембран от их токсического влияния и предотвращает холестаз [8, 33, 34].

Диапазон доз УДХК, имеющих доказанную эффективность при растворении холестериновых камней, находится в пределах 8–10 мг на 1 кг массы тела. При превышении максимальной дозы эффективность действия не увеличивается [32]. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность растворения холестериновых камней и уменьшения их на 1 мм в месяц в 30–60% случаев [35–37]. Полное растворение мелких камней (<5 мм) через 6 мес. отмечалось в 90% случаев [38]. В исследовании, где УДХК назначалась в дозе 600 мг/сут в течение месяца пациентам с холестериновыми камнями диаметром менее 15 мм, полное растворение было достигнуто в 43,2% случаев, частичное — в 16,2% [39]. В другом исследовании применение УДХК при билиарном сладже в течение 3–6 мес. предотвращало камнеобразование [37]. В многолетнем исследовании было продемонстрировано, что назначение УДХК способствует снижению частоты билиарной боли и холецистита независимо от растворения камней [40].

#### Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с глицирризиновой кислотой

Несмотря на широкую доступность и хорошие результаты хирургического лечения ЖКБ, пероральный литолиз сохраняет свою целевую популяцию пациентов, что обуславливает актуальность оптимизации существующих терапевтических подходов. Современные представления об этиологии и патогенезе ЖКБ, а также коморбидной патологии свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к медикаментозному растворению холестериновых камней. Лекарственная терапия должна иметь определенные свойства:

- ♦ действовать на наиболее значимые с точки зрения развития и прогрессирования холелитиаза терапевтические мишени;
- ♦ оказывать местное действие на желчеобразование и желчевыделение и системное — на метаболические процессы и развитие воспалительных реакций в организме;
- ♦ быть тропной к тканям органов желчевыделения, печени, а возможно, и другим тканям.

В качестве наиболее актуальных точек приложения лекарственных препаратов для перорального литолиза в настоящее время рассматриваются:

- ингибирование синтеза холестерина в печени;
- угнетение всасывания холестерина в кишечнике;
- воздействие на фарнезоидные X-рецепторы;
- подавление секреции холестерина с желчью;
- модификация кишечной микробиоты;
- нормализация моторики желчного пузыря;
- подавление продукции медиаторов воспаления [4].

Поиск таких лекарственных препаратов может идти двумя путями: 1) разработка и синтез принципиально новых молекул, обладающих перечисленными фармакологическими эффектами; 2) создание новых комбинаций хорошо изученных действующих веществ с объединением и усилением необходимых свойств.

В качестве одного из возможных решений в области совершенствования перорального литолиза следует рассматривать фиксированную комбинацию УДХК и глицирризиновой кислоты (ГК).

ГК, или глицирризин, является сапонином корня солодки, который используется в медицине уже более 3000 лет. Более того, солодка включена в состав ряда препаратов традиционной китайской медицины, применяемых в терапии ЖКБ с целью купирования воспаления и восстановления функции печени [21, 41].

Химическое строение ГК было установлено в 1930-х гг. [42]. Она является амфифильной молекулой, гидрофильная часть которой представлена двумя остатками глюкуроновой кислоты, а гидрофобная — остатком глицирретовой кислоты [41].

В контексте применения при ЖКБ среди известных эффектов ГК наибольший интерес представляют противовоспалительный, гепатопротекторный, антифибротический и антиканцерогенный.

Противовоспалительное действие связано с ингибированием медиаторов воспаления — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , простагландина E<sub>2</sub>, а также с антиоксидантным эффектом, выражающимся в ингибировании реактивных кислородных частиц. Гепатопротекторное действие реализуется через угнетение некроза и апоптоза клеток печени за счет подавления активности ФНО- $\alpha$  и каспазы-3 соответственно. Также ГК оказывает прямое воздействие на гепатоциты, предотвращая патологические изменения проницаемости клеточных мембран. Замедление прогрессирования фиброза печени при введении ГК объясняется подавлением продукции коллагена звездчатыми клетками, а также разрушением активированных клеток Ито через систему натуральных киллеров. Антиканцерогенный эффект связан с запуском механизмов апоптоза раковых клеток [41, 43, 44].

Иногда обсуждается вопрос о токсичности ГК со ссылками на единичные сообщения в источниках невысокого качества, без доказанной связи таких случаев с применением этого вещества. Убедительным опровержением и свидетельством того, что ГК не является токсичным веществом, может служить тот факт, что в исследовании с участием здоровых добровольцев пероральный прием ГК в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 8 нед. не вызывал никаких токсических эффектов [45]. Косвенно это подтверждается и тем, что в США и Евросоюзе ГК в меньших, чем терапевтические, дозах разрешена для повседневного использования как пищевая добавка и в косметологии [46, 47].

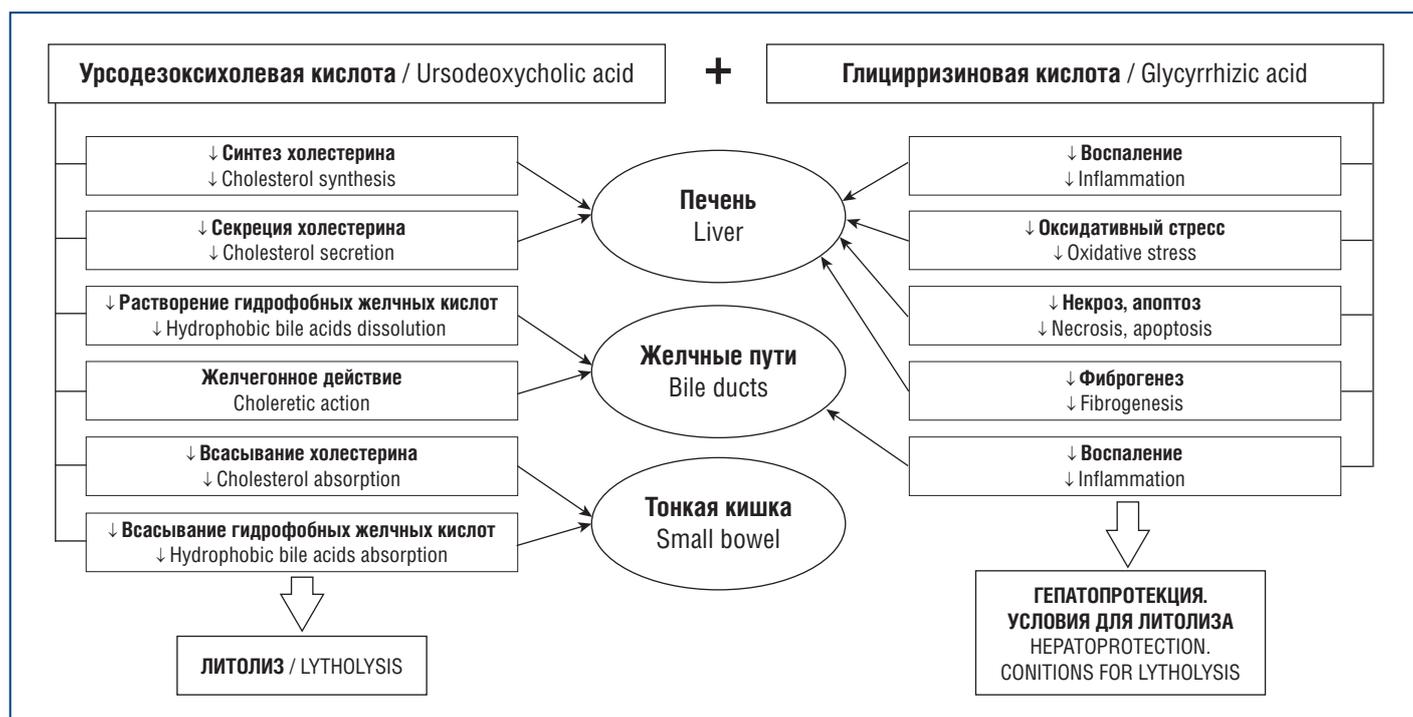


Рис. 1. Механизм комплексного действия фиксированной комбинации УДХК и ГК

Fig. 1. Complex effect mechanism of the fixed combination of glycyrrhizic acid and ursodeoxycholic acid

Рациональность комбинации УДХК и ГК для перорального литолиза обусловлена возможностью суммирования их фармакологических эффектов. УДХК преимущественно оказывает воздействие на местный обмен холестерина и желчных кислот, а также улучшает функциональное состояние желчных путей. Тем самым она влияет непосредственно на процесс камнеобразования, угнетая его и способствуя растворению камня. Что касается ГК, то она формирует благоприятные условия для реализации литолитического действия УДХК и нейтрализует сопутствующие ЖКБ патологические процессы в печени и других органах. Так, местный противовоспалительный эффект служит дополнительным защитным фактором в отношении литогенеза и триггером для литолиза. Одновременное влияние на патологические процессы в печени предотвращает прогрессирование как заболеваний печени на фоне ЖКБ, так и ЖКБ на фоне болезни печени. Подавляя воспаление на системном уровне, ГК обладает потенциалом для снижения рисков, связанных с развитием коморбидной патологии. Схема комплексного механизма действия УДХК и ГК при холестериновых камнях представлена на рисунке 1.

В 2019 г. впервые в России и в мире была зарегистрирована фиксированная комбинация ГК и УДХК в форме капсул, содержащих действующие вещества в количестве 35 мг и 250 мг соответственно [48]. На доклиническом этапе исследований на модели холестаза было установлено, что фиксированная комбинация в сравнении с монопрепаратом УДХК эффективнее влияет на динамику активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, уровня прямого и непрямого билирубина, а также на гистологическую картину печени. На основании этого был сделан вывод о синергическом действии ГК и УДХК в составе фиксированной комбинации. Лекарственный препарат прошел клинические исследования в объеме, регламенти-

рованным действующим законодательством в сфере обращения лекарственных средств, и в соответствии с правилами надлежащей клинической практики. Комбинация запатентована в качестве средства для лечения и профилактики острого и хронического гепатита и холестаза [49] и согласно официальной инструкции по медицинскому применению может назначаться при ЖКБ в целях перорального литолиза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЖКБ является местным проявлением системных метаболических нарушений и воспаления в организме. В качестве коморбидной патологии оказывает влияние на развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, болезней печени и рака. Хирургическое лечение, несмотря на доступность и эффективность, не решает всех проблем. Пероральный литолиз сохраняет свою актуальность и нуждается в оптимизации, основным направлением которой является обеспечение комплексного воздействия. Одним из решений может быть недавно зарегистрированная в РФ фиксированная комбинация УДХК и ГК. Препарат может быть использован: у пациентов с билиарным сладжем; пациентов с холестериновыми камнями размером менее 20 мм и функционирующим желчным пузырем — бессимптомных и имеющих клинические симптомы, при невозможности хирургического лечения; в послеоперационном периоде после холецистэктомии для снижения риска камнеобразования в желчных протоках; у пациентов с повышенным риском камнеобразования для первичной профилактики. В настоящее время в условиях реальной клинической практики продолжается изучение долгосрочной эффективности и безопасности препарата, в т. ч. у различных групп пациентов, а также при коморбидных заболеваниях.

## Литература/References

1. Shehadi W.H. The biliary system through the ages. *Int. Surg.* 1979;64(6):63–78.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):64–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya E.K. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):64–80 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
4. Di Ciaula A., Portincasa P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. *F1000Res.* 2018;7: F1000 Faculty Rev-1529. DOI: 10.12688/f1000research.15505.1.
5. Tiderington E., Lee S.P., Ko C.W. Gallstones: new insights into an old story. *F1000Res.* 2016;5: F1000 Faculty Rev-1817. DOI: 10.12688/f1000research.8874.1.
6. Li X., Guo X., Ji H. et al. Gallstones in patients with chronic liver diseases. *Bio Med Res Int.* 2017;2017:9749802. DOI: 10.1155/2017/9749802.
7. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The treatment of gallstone disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):148–158. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0148.
8. Guarino M.P.L., Cocca S., Altomare A. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029–5034. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.
9. Gibney E.J. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg.* 1990;77(4):368–372.
10. Lv J., Qi L., Yu C. et al. Gallstone Disease and the Risk of Ischemic Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(10):2232–2237. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306043.
11. Shou-Feng Zhao, Ai-Min Wang, Xin-Juan Yul et al. Association between gallstone and cardio-cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):3092–3100. DOI: 10.3892/etm.2019.7291.
12. Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A. et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am J Epidemiol.* 2014;179(6):731–739. DOI: 10.1093/aje/kwt322.
13. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2011;140(2):508–516. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.060.
14. Froutan Y., Alizadeh A., Mansour-Ghanaei F. et al. Gallstone disease founded by ultrasonography in functional dyspepsia: prevalence and associated factors. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11283–11288. PMID: 26379936
15. Friedman G.D., Kannel W.B., Dawber T.R. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study. *J Chronic Diseases.* 1966;19(3):273–292.
16. Scragg R.K., McMichael A.J., Baghurst P.A. Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study. *BMJ.* 1984;288(6424):1113–1119.
17. Grodstein F., Colditz G.A., Hunter D.J. et al. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstetrics and Gynecology.* 1994;84(2):207–214.
18. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):952–958. DOI: 10.1038/ajg.2013.70.
19. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2012;7(7): e41183. DOI: 10.1371/journal.pone.0041183.
20. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T. et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):197–203. DOI: 10.3109/00365521.2011.643481.
21. Sha-sha Shen, Jiao-jiao Gong, Xi-wei Wang et al. Promotional effect of nonalcoholic fatty liver disease on Gallstone disease: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(1):31–39. DOI: 10.5152/tjg.2016.0357.
22. Young-Kyu Kim, Oh-Sung Kwon, Kyu Hee Her. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease. An observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27): e16018. DOI: 10.1097/MD.00000000000016018.
23. Wang D.Q.H., Neuschwander-Tetri B.A., Portincasa P. *The Biliary System.* 2 ed. Morgan and Claypool Life Sciences; 2017.
24. Liu Z., Kemp T.J., Gao Y.T. et al. Association of circulating inflammation proteins and gallstone disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(11):1920–1924. DOI: 10.1111/jgh.14265.
25. Qiliang Chen, Yuanyuan Zhang, Shunan Li et al. Mechanisms underlying the prevention and treatment of cholelithiasis using traditional chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:2536452. DOI: 10.1155/2019/2536452.
26. Musso G., Gambino R., Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res.* 2009;48(1):1–26. DOI: 10.1016/j.plipres.2008.08.001.
27. Yoosoo Chang, Yoo-Hun Noh, Byung-Seong Suh et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and gallstone disease: a cohort study. *J Clin Med.* 2018;7(11):458. DOI: 10.3390/jcm7110458.
28. Zweers S.J., Booi K.A., Komuta M. et al. The human gallbladder secretes fibroblast growth factor 19 into bile: Towards defining the role of fibroblast growth factor 19 in the enterobiliary tract. *Hepatology.* 2012;55(2):575–583. DOI: 10.1002/hep.24702.
29. Barrera F., Azocar L., Molina H. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):710–721. PMID: 26256900.
30. Miller K., Hell E., Lang B. et al. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2003;238(5):697–702. DOI: 10.1097/01.sla.0000094305.77843.cf.
31. Danzinger R.G., Hofmann A.F., Schoenfield L.J., Thistle J.L. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med.* 1972;286(1):1–8. DOI: 10.1056/NEJM197201062860101.
32. Makino I., Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medication. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(6):659–664. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00707.x.
33. Di Ciaula A., Wang D.Q., Wang H.H. et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):245–264, viii-ix. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.005.
34. Xun Chen, Xiao-Ru Yan, Li-Ping Zhang. Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45): e13086. DOI: 10.1097/MD.00000000000013086.
35. Tint G.S., Salen G., Colalillo A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):351–356. DOI: 10.7326/0003-4819-97-3-351.
36. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol.* 2001;35(1):134–146. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00092-7.
37. Villanova N., Bazzoli F., Taroni F. et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment. *Gastroenterology.* 1989;97(3):726–731. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90644-6.
38. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L. et al. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3(2):7–20. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
39. Jae Min Lee, Jong Jin Hyun, In Young Choi et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50): e2037. DOI: 10.1097/MD.0000000000002037.
40. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology.* 1999;30(1):6–13. DOI: 10.1002/hep.510300108.
41. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier — From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharmaceutics.* 2019;559:271–279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
42. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН; 2005. [Ipatova O.M. Phosphogliv: mechanism of action and clinical use. Moscow: Ed. GU Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences; 2005 (in Russ.).]

43. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci.* 2008;83(15–16):531–539. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.07.023.
44. Gao H.-X., Shao S.-H., Wang G.-Q. Research progress of Radix Glycyrrhizae. *J Jinggangshan Med Coll.* 2004;5(11):8–11.
45. Final report on the safety assessment of Glycyrrhetic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Dipotassium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate, and Potassium Glycyrrhizinate. *Int J Toxicol.* 2007;26(Suppl 2):79–112. DOI: 10.1080/10915810701351228.
46. Omar H.R., Komarova I., El-Ghonemi M. et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv. Endocrinol. Metab.* 2012;3(4):125–138. DOI: 10.1177/2042018812454322.
47. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the safety and efficacy of glycyrrhizic acid ammoniated (chemical group 30, miscellaneous substances) when used as a flavouring for all animal species. *EFSA J.* 2015;13(1):3971. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.3971.
48. Регистрационное удостоверение № ЛП-005964 от 03.12.2019 (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1cfd2196-a745-4974-9782-46a5a1368c1f&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1cfd2196-a745-4974-9782-46a5a1368c1f&t=) (дата обращения: 20.08.2020).
- [Registration certificate No ЛП-005964 dated 03.12.2019 (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1cfd2196-a745-4974-9782-46a5a1368c1f&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1cfd2196-a745-4974-9782-46a5a1368c1f&t=) (access date: 08.20.2020) (in Russ.)].
49. Евразийский патент 032457. Композиция для лечения и/или профилактики острого и хронического гепатита и холестаза: заявитель и патентообладатель ЗАО «АФОФАРМ. № 2015000100 (RU); заявл. 30.10.15; опубл. 31.05.19. Бюл. № 5.
- [Composition for the treatment and / or prevention of acute and chronic hepatitis and cholestasis: Eurasian Pat. 032457: applicant and patentee CJSC AFOFARM. No. 2015000100 (RU); declared 10/30/15; publ. 05/31/19, Bul. No. 5 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Никитин Игорь Геннадьевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; директор, ФГАОУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, 125367, Россия, г. Москва, Ивановское ш., д.3, ORCID iD 0000-0003-1699-0881.

**Волнухин Артем Витальевич** — д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; руководитель группы медицинской аналитики, АО «Фармстандарт», 123112, Россия, г. Москва, ул. Тестовская, д.10, ORCID iD 0000-0001-5113-2108.

**Контактная информация:** Волнухин Артем Витальевич, e-mail: [volnuhin81@gmail.com](mailto:volnuhin81@gmail.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов:** Волнухин А.В. является сотрудником компании АО «Фармстандарт». **Статья поступила 27.08.2020, поступила после рецензирования 10.09.2020, принята в печать 24.09.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Igor G. Nikitin** — *Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; Director, National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center»: 3, Ivankovskoye road, Moscow, 125367, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-1699-0881.*

**Artem V. Volnukhin** — *Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of General Practice at the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University): 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; Head of the Medical Analytics, Pharmstandard JSC: 10, Testovskaya str., Moscow, 123112, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5113-2108.*

**Contact information:** Artem V. Volnukhin, e-mail: [volnuhin81@gmail.com](mailto:volnuhin81@gmail.com). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **Conflict of interests:** A.V. Volnukhin is an employee of JSC Pharmstandard. **Received 27.08.2020, revised 10.09.2020, accepted 24.09.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301

## Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе

Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков, О.В. Усольцева

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Фиброз печени — динамический патологический процесс, развивающийся при хронических заболеваниях печени, исходом которого может стать цирроз. «Золотым стандартом» диагностики печеночного фиброза остается биопсия, однако в настоящее время в клиническую практику активно внедряются неинвазивные методы диагностики. В отличие от биопсии печени большинство неинвазивных инструментальных тестов просты в исполнении, доступны и повторяемы, что делает их более удобными для оценки фиброзных изменений в динамике. В обзоре обобщены основные принципы методов неинвазивной инструментальной оценки выраженности фиброза печени, изучаемых и внедренных в практику в течение последних лет. Наиболее широко применяемые в клинической практике методы основаны на принципах эластографии, позволяющей косвенно определить плотность ткани органа. Методики характеризуются различной чувствительностью и специфичностью в диагностике фиброза. Основные проблемы возникают при дифференциации стадий заболевания. Для одних методик ограничением к применению являются асцит, избыточно развитая подкожно-жировая клетчатка, для других — высокая стоимость процедуры. Между тем есть все основания полагать, что неинвазивные методики могут занять основное место в диагностике фиброза печени и заменить биопсию в ближайшем будущем.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фиброз печени, хронические заболевания печени, неинвазивные методы диагностики, эластография, биопсия печени, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Усольцева О.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):297–301. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301.

## Non-invasive diagnostics of liver fibrosis: recent data on the possibilities of instrumental techniques

E.A. Kulebina, A.N. Surkov, O.V. Usoltseva

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Liver fibrosis is a progressive pathological process that develops in chronic liver disease. This pathology can lead to cirrhosis. Liver biopsy remains the gold standard for evaluation of liver fibrosis, currently, though, non-invasive diagnostic methods are being actively introduced into clinical practice. Unlike liver biopsies, most non-invasive instrumental techniques are easy to perform, accessible, and repeatable, making them more convenient for evaluating dynamic fibrotic change. The review summarizes the main principles of non-invasive instrumental techniques for assessment of liver fibrosis severity, which have been studied and put into practice in recent years. The most widely used techniques in clinical practice are based on principles of elastography — it indirectly determines the organ tissue density. The techniques are characterized by different sensitivity and specificity in the diagnosis of fibrosis. The main issues arise when differentiating the disease stages. For some techniques, the limitation of use is ascites, excessive subcutaneous fat, whereas the main limiting factor for others is the high cost of the procedure. Meanwhile, there is every reason to believe that non-invasive techniques can take the main place in the diagnosis of liver fibrosis and replace biopsy in the foreseeable future.

**KEYWORDS:** liver fibrosis, chronic liver diseases, non-invasive diagnostic techniques, elastography, liver biopsy, magnetic resonance imaging, ultrasound.

**FOR CITATION:** Kulebina E.A., Surkov A.N., Usoltseva O.V. Non-invasive diagnostics of liver fibrosis: recent data on the possibilities of instrumental techniques. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):297–301. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301.

### ВВЕДЕНИЕ

Фиброз печени (ФП) — прогрессирующее патологическое состояние, способное привести к циррозу печени и его осложнениям, таким как асцит, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатия, а также гепатоцеллюлярная карцинома. Оценка стадии ФП принципиально важна для мониторинга прогрессирования хронического заболевания печени (ХЗП), определения прогноза, оптимального времени начала лечения и монитори-

рования ответа на терапию. Биопсия печени — «золотой стандарт» оценки выраженности ФП, однако данная процедура ассоциирована с многочисленными осложнениями: болевым синдромом, кровотечением, перфорацией желчного пузыря [1]. Кроме того, существует риск получения неинформативного биоптата: печень — крупный орган, паренхима ее неоднородна, а объем биоптата, взятого посредством пункции, составляет лишь 1/50 000 от всего объема ткани печени [2]. Таким образом, имеется потребность в воспроизводимом,

точном и менее инвазивном методе диагностики ФП и оценки структурных изменений органа в динамике у пациентов с ХЗП. Неинвазивная диагностика ФП основывается на биологических маркерах фиброгенеза и фибролиза или физических свойствах паренхимы печени. Наиболее широко применяемые в клинической практике инструментальные методы основаны на принципах эластографии, позволяющей косвенно определить плотность ткани органа [3–5]. Данный обзор ставит своей целью осветить возможности неинвазивных инструментальных методик диагностики ФП на современном этапе.

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансную томографию (МРТ), как правило, используют для диагностики цирроза и его осложнений. МРТ позволяет выявлять макроструктурные изменения паренхимы печени: фиброзные септы и узлы регенерации, а также наличие спленомегалии с вычислением объема органа, варикозного расширения вен портальной системы и асцита. Использование внутривенного контрастирования улучшает визуализацию фиброза и связанных с циррозом осложнений (артерио-портальных шунтов, гепатоцеллюлярной карциномы) [6]. Выявление и оценка минимального/умеренного фиброза (стадии F1 и F2 по METAVIR) — более сложная задача, и для этой цели изучаются диагностические возможности нескольких новых магнитно-резонансных методик.

*Магнитно-резонансная эластография.* Физическая основа магнитно-резонансной эластографии (МР-эластографии) — скорость и длина волны, распространяющейся в ткани печени: чем больше плотность ткани, тем больше скорость распространения волны. Для выполнения МР-эластографии требуется специальное программное и аппаратное обеспечение. Устройство привода располагается над правой верхней частью живота пациента и генерирует волны акустического давления с частотой 40–120 Гц, которые создают сдвиговые волны в печени. Программа получает изображения распространяющейся механической волны, и алгоритм генерирует карту количественного отображения плотности ткани печени. Оценка плотности паренхимы органа коррелирует со стадией ФП и позволяет дифференцировать цирроз от фибротических изменений [6]. МР-эластография обладает большей чувствительностью в оценке фиброза и цирроза печени по сравнению со стандартной МРТ [7]. В отличие от ультразвукового исследования (УЗИ), МР-эластография не зависит от оператора, на результаты не влияет наличие у пациента избыточной массы тела или асцита. L. Huwart et al. [7] показали, что МР-эластография — более точный метод диагностики фиброза, чем транзитная эластография и APRI (отношение аспартатаминотрансферазы к количеству тромбоцитов).

В метаанализе 12 исследований, опубликованном S. Singh et al., МР-эластография показала высокую чувствительность и специфичность для диагностики прогрессирующего фиброза (F3 по шкале METAVIR) вне зависимости от возраста, пола, индекса массы тела и этиологии заболевания печени. В качестве контроля служили данные биопсии печени [8]. К ограничениям МР-эластографии можно отнести ее высокую стоимость и большую длительность исследования. На плотность печени и, соответственно, точность результатов МР-эластографии также могут влиять перегрузка органа железом, стеатоз, холестаз и портальная гипертензия [9–11].

*Диффузионно-взвешенная МРТ.* Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) оценивает способность протонов

диффундировать в ткани. Этот метод обычно используют для обследования пациентов с заболеваниями онкологического профиля. В исследованиях учеными была предпринята попытка выявить взаимосвязь между сниженным значением кажущегося коэффициента диффузии, которое появляется при фиброзе, и степенью фибротических изменений печени. A. Razek et al. [12] установили, что сниженное значение показателя коэффициента диффузии коррелирует со стадией ФП у детей и взрослых. Ограничения ДВ-МРТ в оценке фиброза связаны с тем, что на диффузию влияют стеатоз печени, наличие железа в ткани и воспалительные изменения. Кроме того, исследование чувствительно к артефактам, связанным с движением пациента, поскольку степень достоверности количественного анализа основана на качестве полученных изображений [12].

## УЗИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ

Данную методику обычно используют для диагностики опухолей печени. Исследование выполняют с внутривенным болюсным введением контрастного вещества (КВ) и последующим УЗИ в специальном режиме «контраст» с низким механическим индексом [13]. Однако в последние годы эту технику стали применять также и для оценки ФП — на фоне фиброзной перестройки паренхимы органа изменяется внутривенная микроциркуляция, которую и можно оценить с помощью УЗИ [14].

Печень имеет двойное кровоснабжение: примерно одна треть кровотока — от печеночной артерии и две трети — от портальной вены. Сосудистые фазы при УЗИ печени с контрастным усилением схожи получаемыми при проведении компьютерной томографии и МРТ, прогрессируя от артериальной до портовоенозной фазы, и заканчиваются поздней (отсроченной) фазой. Артериальная фаза начинается с попадания КВ в печеночную артерию. В зависимости от циркуляторного статуса это происходит спустя 10–20 секунд после инъекции КВ. Портовоенозная фаза начинается тогда, когда КВ попадает в основную портальную вену — примерно от 30 до 45 секунд. Артериальная и портовоенозная фазы перекрываются, потому что последняя длится до 45 секунд. Поздняя фаза начинается после 120 секунд и длится до исчезновения микропузырьков из циркуляторного русла, примерно от 4 до 6 мин. Дополнительная постваскулярная фаза начинается через 10 мин после инъекции и длится до часа или дольше [14].

Для диагностики стадии ФП используют два показателя: время прибытия КВ в печеночные вены и время внутривенного транзита (определяется как задержка между прибытием контраста в воротную и печеночную вены). В одном из исследований [14] значение времени прибытия контраста в печеночную вену, равное 17 секундам и менее, показало 100% чувствительность и 93% специфичность для цирроза печени. Время прибытия КВ в печеночные вены значительно короче у пациентов с циррозом, чем у пациентов без такового. Хотя измерение времени прибытия в печеночные вены является простым методом, оно имеет некоторые ограничения, например при наличии внепеченочных сосудистых шунтов. F. Staub et al. [15] использовали значение времени прибытия КВ в печеночную вену, равное 13 секундам, и установили диагноз выраженного фиброза (F3) со специфичностью 78,57%, чувствительностью 78,95%, прогностической ценностью положительного результата 78,33% и прогностической ценностью отрицательного результата 83,33%.

## ЭЛАСТОГРАФИЯ

Фиброз проявляется снижением эластичности и увеличением плотности паренхимы печени, а эластография способна количественно оценить этот показатель [16–18]. Существуют два типа ультразвуковой эластографии:

- 1) статическая (компрессионная) эластография (СЭ) с оценкой деформации тканей;
- 2) динамическая эластография с применением:
  - механического импульсного или вибрационного давления, с оценкой сдвиговых волн, возникающих при этом (транзиентная эластография, ТЭ);
  - акустических радиационных импульсов давления, создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (эластография сдвиговой волны — shear wave elastography, SWE);
  - акустического радиационного давления (ARFI), создаваемого длинным ультразвуковым сигналом, и оценкой возникающих продольных деформаций.

*Транзиентная эластография.* ТЭ с использованием аппарата Fibroscan (Echosens, Франция) стала первым ультразвуковым эластографическим методом для оценки эластичности путем измерения скорости упругих сдвиговых волн в паренхиме, генерируемых механическим толчком. Первые клинические данные, полученные с использованием этого метода, были опубликованы в 2003 г. [19]. Методика подробно описана в литературе. Обследование проводится натощак. Пациент максимально отводит кзади правую руку, исследователь располагает ультразвуковой датчик над правой долей печени через межреберье, аппарат производит механическую вибрацию, которая генерирует упругие поперечные волны, распространяющиеся через ткань. Скорость волн измеряется и выражается в килопаскалях, при этом она прямо коррелирует с упругостью ткани. Чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется поперечная волна. ТЭ проста в исполнении, хорошо переносится пациентами и дает немедленный результат. Техника не зависит от оператора. Плотность печени рассчитывается как медиана 10 валидных (успешных) измерений. Измерение с межквартильным диапазоном менее 30% от медианного значения и количеством успешных измерений более 60% считается надежным. Проведенные научные исследования продемонстрировали хорошую воспроизводимость метода [20]. ТЭ изначально была апробирована для оценки ФП у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), а затем при ХЗП другой этиологии [21]. Все эти исследования показали, что не существует конкретного значения, выраженного в килопаскалях, своеобразного порога, позволяющего дифференцировать стадии ФП. Показатель варьирует в зависимости от этиологии заболевания печени.

Метаанализ, опубликованный E. Tsochatzis et al., включал 40 исследований пациентов с ХЗП различной этиологии (хронический гепатит В (ХГВ), ХГС, алкогольная болезнь печени и др.). Данные, касающиеся пациентов с ХГС, были получены из 14 исследований. Суммарные чувствительность и специфичность составили 0,78 и 0,80 соответственно для прогнозирования значительного фиброза (F3 по METAVIR). Данные пациентов с ХГВ получены из 4 исследований, суммарная чувствительность составила 0,84, а суммарная специфичность — 0,78. В этом анализе для прогнозирования цирроза печени (F4 при биопсии) чувствительность составила 0,83, специфичность — 0,89, а среднее оптимальное

предельное значение —  $15,0 \pm 4,1$  кПа (медиана 14,5 кПа). Чувствительность и специфичность для прогнозирования фиброза F2 — 0,79 и 0,78 соответственно. Среднее оптимальное значение для F2 составило  $7,3 \pm 1,4$  кПа (медиана 7,2 кПа) [22].

Европейская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB) опубликовала руководство, в котором значения выше 6,8–7,6 кПа при хроническом вирусном гепатите могут свидетельствовать о наличии значительного ФП ( $F \geq 2$ ) с высокой вероятностью, в то время как значения в диапазоне 11,0–13,6 кПа могут указывать на цирротическую стадию (F4) [23].

В Рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени указано, что ТЭ можно использовать для оценки ФП у пациентов с ХГС [24].

Многие исследования показали, что ТЭ — высокочувствительный метод, способный дифференцировать слабый фиброз от значительного, но при этом не являющийся достаточно точным для разграничения стадий незначительного фиброза (F1 и F2). Ограничениями ТЭ являются высокая стоимость оборудования и отсутствие стандартизированных значений плотности для дифференциации стадий фиброза. Кроме того, ТЭ трудновыполнима при исследовании пациентов с избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой и асцитом.

*Эластография сдвиговой волны.* SWE использует силу акустического излучения, чтобы вызвать микроскопические движения ткани, создавая поперечную волну. При SWE сила деформации ткани известна, и по этой причине может быть получена количественная оценка жесткости ткани, выраженная как модуль Юнга (кПа) или скорость сдвиговой волны (м/с) [25].

Техника доступна в ультразвуковой системе Aixplorer® (SuperSonic Imagine, Франция). Пациент находится в положении лежа на спине с максимально отведенной кзади правой рукой, датчик помещают в межреберье справа, используя лучшее акустическое окно, доступное для оценки печени. Регистрация производится на правой доле печени, при этом переключать датчик не рекомендуется, чтобы избежать артефактов во время движения. Пациент должен задержать дыхание на 3–4 секунды в фазе выдоха, чтобы получить стабильное изображение. Значение эластичности отображается в режиме реального времени. Регистрируется минимальная и максимальная плотность печени, выраженная в килопаскалях.

Первое клиническое исследование методики SWE было опубликовано E. Bavu et al. (2011), которые провели сравнительную оценку стадий фиброза у 113 пациентов с ХГС при помощи SWE, ТЭ и биопсии печени. Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) для значений эластичности, оцененных с помощью SWE, составила: 0,95 для стадии F2, 0,96 для стадии F3 и 0,97 для цирроза печени. В этом исследовании показатели AUC для SWE были выше, чем для ТЭ, для диагностики фиброза F2 и F3 и цирроза [26].

G. Ferraioli et al. [27] также сравнивали SWE с ТЭ и биопсией печени. Предельное значение составило 7,4 кПа для  $F \geq 2$  (AUC=0,91), 8,7 кПа для  $F \geq 3$  (AUC=0,99) и 9,2 кПа для F4 (AUC=0,97). Результаты были схожи со значениями, полученными в предыдущем исследовании.

V. Leung et al. (2013) провели исследование в группе пациентов с ХГВ, сравнивая ТЭ и SWE печени и селезенки. SWE печени показала значительно более высокую точность, чем ТЭ печени и SWE селезенки на всех стадиях фиброза.

AUC для SWE печени, ТЭ печени и SWE селезенки составили: 0,86, 0,80 и 0,81 соответственно для легкого фиброза (стадия F1); 0,88, 0,78 и 0,82 — для умеренного фиброза (стадия F2); 0,93, 0,83 и 0,83 — для тяжелого фиброза (стадия F3); 0,98, 0,92 и 0,84 — для цирроза (стадия F4). SWE печени наиболее надежна при оценке стадии фиброза [28].

В исследовании [29] участвовали 198 пациентов с ХЗП различной этиологии (ХГС, ХГВ, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, лекарственное поражение печени), биопсию печени использовали в качестве «золотого стандарта». Исследователи оценили характеристики SWE и стандартного УЗИ при дифференциации фиброза и цирроза печени, чтобы определить, когда SWE следует добавить к стандартному УЗИ. Точность SWE значительно превосходит УЗИ в диагностике ФП, но при верификации декомпенсированного цирроза значимого различия между SWE и стандартным УЗИ не получено.

*Эластометрия с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI)*. Исследование выполняется с помощью системы Acuson S2000™ (Siemens, Германия). ARFI-визуализация — это метод эластографии, интегрированный в стандартные ультразвуковые аппараты, где область интереса в паренхиме печени механически создается акустическим импульсом, вызывающим локализованное смещение ткани, что приводит к распространению поперечной волны. Методику с применением ARFI можно использовать для обследования пациентов с асцитом [30]. Для получения результата требуется 10 валидных измерений, из которых рассчитывается среднее значение (выраженное в метрах в секунду). Эластометрия с применением ARFI имеет схожую с ТЭ точность, но более низкую частоту ошибок измерений.

ARFI впервые была изучена у пациентов с ХГС, а затем при ХЗП другой этиологии. I. Sporea et al. (2011) исследовали большую группу пациентов и установили, что измерение плотности печени с помощью ARFI — надежный метод для прогнозирования тяжести фиброза у пациентов с ХГС, достоверные значения получены для значительного фиброза (F3) и цирроза [31].

Метаанализ, включающий 36 исследований, выявил высокую точность ARFI-изображений для выявления  $F \geq 2$  и  $F \geq 3$  с AUC 0,84 и превосходную диагностическую точность с AUC 0,93 для цирроза печени [32].

В ретроспективном международном многоцентровом исследовании, которое включало 914 пациентов с ХГС (10 центров, 5 стран Европы и Азии), сравнивалась диагностическая точность биопсии печени, ARFI-визуализации и ТЭ. Очень высокая корреляция ( $r=0,654$ ) была обнаружена между значениями ARFI и фиброзом ( $p < 0,0001$ ), значительно выше в европейских странах по сравнению с азиатскими странами ( $r=0,756$ ,  $p < 0,0001$  против  $r=0,544$ ,  $p < 0,0001$ ). Были получены пороговые значения ARFI для различных стадий фиброза: для F1 — 1,19 м/с (AUC=0,779); F2 — 1,33 м/с (AUC=0,792); F3 — 1,43 м/с (AUC=0,829); F4 — 1,55 м/с (AUC=0,842). Пределы для прогнозирования значительного фиброза и цирроза были различными у европейских и азиатских пациентов: 1,21 м/с (AUC=0,857) и 1,74 м/с (AUC=0,892) у европейских пациентов и 1,32 м/с (AUC=0,736) и 1,55 м/с (AUC=0,736) у азиатских пациентов [33].

Метаанализ [34] объединил 13 исследований, включающих 1163 пациента с ХЗП. Чувствительность и специфичность ARFI для выявления значительного фиброза ( $F \geq 2$ )

составили 0,74 и 0,83 соответственно, ТЭ — 0,78 и 0,84 соответственно. Для диагностики цирроза чувствительность и специфичность эластометрии с применением ARFI составили 0,87 и 0,87 соответственно, а ТЭ — 0,89 и 0,87 соответственно. Среднее оптимальное предельное значение плотности печени, оцененное с помощью ARFI для выявления значительного фиброза (F3) и цирроза, составило 1,3 и 1,8 м/с соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивная оценка ФП становится частью стандартного обследования пациентов с ХЗП: для улучшения долгосрочного прогноза необходимы диагностика и мониторинг стадии ФП на фоне проводимой терапии. Инвазивная диагностика при помощи биопсии не всегда применима. Насущной потребностью для скрининга и мониторинга пациентов становятся разработка и внедрение методов неинвазивной оценки ФП — информативных и доступных. В настоящее время идет активное изучение сразу нескольких методик визуализации печени: магнитно-резонансной и транзиентной эластографии, ДВ-МРТ, УЗИ с контрастным усилением, SWE и др. Более глубоко понимаются ограничения методик, что позволяет правильно применять их и интерпретировать результаты. Указанные методики могут занять основное место в диагностике стадий ФП и заменить биопсию в ближайшем будущем.

## Литература/References

1. Agbim U., Asrani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):361–374. DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641.
2. Poynard T., Lenaour G., Vaillant J.C. et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):657–663 e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.023.
3. Castera L. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Dig Dis*. 2015;33(4):498–503. DOI: 10.1159/000374097.
4. Yin M., Venkatesh S.K. Ultrasound or MR elastography of liver: which one shall I use? *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(7):1546–1551. DOI: 10.1007/s00261-017-1340-z.
5. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В. и др. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке паренхимы печени и стадий фиброза у детей с аутоиммунным гепатитом. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(1):4–8. [Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V. et al. Comprehensive ultrasound diagnosis in the evaluation of liver parenchyma and stages of fibrosis in children with autoimmune hepatitis *Russian Pediatric J*. 2016;19(1):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-1-4-8.
6. Faria S.C., Ganesan K., Mwangi I. et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics*. 2009;29:1615–1635. DOI: 10.1148/rg.296095512.
7. Huwart L., Sempoux C., Vicaut E. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;135:32–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.076.
8. Singh S., Venkatesh S.K., Wang Z. et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:440–451. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.046.
9. Loomba R., Wolfson T., Ang B. et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology*. 2014;60:1920–1928. DOI: 10.1002/hep.27362.
10. Venkatesh S.K., Yin M., Takahashi N. et al. Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features vs. MR elastography. *Abdom Imaging*. 2015;40:766–775. DOI: 10.1007/s00261-015-0347-6.
11. Batheja M., Vargas H., Silva A.M. et al. Magnetic resonance elastography (MRE) in assessing hepatic fibrosis: performance in a cohort of patients with histological data. *Abdom Imaging*. 2015;40:760–765. DOI: 10.1007/s00261-014-0321-8.

12. Razek A.A., Abdalla A., Omran E. et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis in children with diffusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol.* 2011;78:129–134. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.10.012.
13. Пеняева Э.И., Камалов Ю.Р., Сенча А.Н. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени. Медицинская визуализация. 2017;21(2):36–52. [Peniaeva E.I., Kamalov J.R., Sencha A.N. et al. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Differential Diagnosis of Focal Live Lesions. *Medical visualization.* 2017;21(2):36–52 (in Russ)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-2-36-52.
14. Abel M., Teoh W.C., Leen E. Contrast evaluation of liver masses. *Ultrasound Clin.* 2014;9(4):605–623.
15. Staub F., Tournoux-Facon C., Roumy J. et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol.* 2009;19:1991–1997. DOI: 10.1007/s00330-009-1313-x.
16. Gennisson J.L., Deffieux T., Fink M., Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:487–495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
17. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34:169–184. DOI: 10.1055/s-0033-1335205.
18. Дворяковский И.В., Ивлева С.А., Дворяковская Г.М. и др. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2016;19(4):202–208. [Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A., Dvoryakovskaya G.M. et al. Modern technologies of ultrasound diagnostics of cirrhosis in chronic liver diseases in children. *Russian Pediatric J.* 2016;19(4):202–208 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-4-202-208.
19. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705–1713. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
20. Geng-lin Zhang, Qi-yi Zhao, Chao-shuang Lin et al. Transient Elastography and Ultrasonography: Optimal Evaluation of Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B Concurrent with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3951574. DOI: 10.1155/2019/3951574.
21. Chon Y.E., Choi E.H., Song K.J. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e44930. DOI: 10.1371/journal.pone.0044930.
22. Tsochatzis E., Gurusamy K., Ntaoula S. et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54:650–659. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.033.
23. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34:238–253. DOI: 10.1055/s-0033-1335375.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
25. Poynard T., Munteanu M., Luckina E. et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol.* 2013;58:928–935. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.021.
26. Bavu E., Gennisson J.L., Couade M. et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37:1361–1373. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.016.
27. Ferraioli G., Tinelli C., Dal Bello B. et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology.* 2012;56:2125–2133. DOI: 10.1002/hep.25936.
28. Leung V., Shen J., Wong V. et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology.* 2013;269:910–918. DOI: 10.1148/radiol.13130128.
29. Zheng J., Guo H., Zeng J. et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology.* 2015;275:290–300. DOI: 10.1148/radiol.14140828.
30. Xiangdong Hu, Lanyan Qiu, Dong Liu, Linxue Qian. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2017;19(1):23–31. DOI: 10.11152/mu-942.
31. Sporea I., Sirli R.L., Deleanu A. et al. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med.* 2011;32(Suppl 1):S46–S52. DOI: 10.1055/s-0029-1245360.
32. Friedrich-Rust M., Nierhoff J., Lupson M. et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012;19:e212–e219. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x.
33. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M. et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012;81:4112–4118. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.08.018.
34. Bota S., Herkner H., Sporea I. et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013;33:1138–1147. DOI: 10.1111/liv.12240.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кулебина Елена Анатольевна** — педиатр, гастроэнтеролог, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1, ORCID iD 0000-0001-9798-9617.

**Сурков Андрей Николаевич** — д.м.н., педиатр, гастроэнтеролог, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1, ORCID iD 0000-0002-3697-4283.

**Усольцева Ольга Владимировна** — педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1, ORCID iD 0000-0003-0661-6976.

**Контактная информация:** Кулебина Елена Анатольевна, e-mail: e.kulebina@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 28.04.2020, поступила после рецензирования 12.05.2020, принята в печать 26.05.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena A. Kulebina** — pediatrician, gastroenterologist, postgraduate student of Department of Gastroenterology, National Medical Research Center for Children's Health, 2, bld. 1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119296, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9798-9617.

**Andrey N. Surkov** — Dr. of Sci. (Med), pediatrician, gastroenterologist, Head of Department of Gastroenterology with Hepatology Division, National Medical Research Center for Children's Health, 2, bld. 1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119296, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-3697-4283.

**Olga V. Usoltseva** — postgraduate student of Department of Gastroenterology with Hepatology Division, National Medical Research Center for Children's Health: 2, bld. 1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119296, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-0661-6976.

**Contact information:** Elena A. Kulebina, e-mail: e.kulebina@gmail.com **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 28.04.2020, revised 12.05.2020, accepted 26.05.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-302-307

## Изменения кишечной микробиоты как причина и потенциальная терапевтическая мишень при синдроме констипации

И.А. Оганезова, О.И. Медведева

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микроэкологическая система, которая обеспечивает гомеостаз макроорганизма, необходимый для сохранения здоровья. Изменения в составе кишечной микробиоты могут способствовать возникновению различных гастроинтестинальных расстройств, в т. ч. формированию констипационного синдрома. Кишечная микробиота является одним из основных модераторов взаимодействия кишечника и нервной системы, принимая активное участие в нейроэндокринной регуляции моторики. Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии специфических изменений кишечной микробиоты при хроническом запоре и демонстрируют возможность применения пробиотиков для коррекции скорости кишечного транзита. Основным представителем нормофлоры человека являются микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, количественные или видовые изменения которых наблюдаются при различных кишечных и внекишечных заболеваниях. Многие из эффектов кишечной микробиоты являются штамм-специфичными, что предполагает потенциальную роль определенных пробиотических штаммов в качестве возможных адъювантных препаратов для таргетной терапии. Цель настоящего обзора — представить наиболее полную информацию о механизмах влияния микробиоты желудочно-кишечного тракта, в частности представителей рода *Bifidobacterium*, на моторную функцию кишечника и о терапевтических возможностях пробиотических штаммов в таргетной коррекции замедленного кишечного транзита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микрофлора кишечника, запор, пробиотики, бифидобактерии, гомеостаз, моторика кишечника.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Оганезова И.А., Медведева О.И. Изменения кишечной микробиоты как причина и потенциальная терапевтическая мишень при синдроме констипации. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):302–307. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-302-307.

## Changes in intestinal microbiota as a cause and potential therapeutic target in constipation syndrome

I.A. Oganezova, O.I. Medvedeva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Human intestinal microbiota is an evolutionary set of microorganisms that exists as a balanced microecological system providing homeostasis of the macroorganism necessary for maintaining health. Changes in the intestinal microbiota can contribute to the occurrence of various gastrointestinal disorders, including constipation syndrome. The intestinal microbiota is one of the main moderators of the association between the intestine and the nervous system, taking an active part in the neuroendocrine regulation of motor skills. Clinical study results indicated the presence of specific changes in the intestinal microbiota in chronic constipation and demonstrated the possibility of using probiotics for intestinal transit time correlation. The main representative of the human normal flora are microorganisms of the *Bifidobacterium* genus, which quantitative or specific changes are observed in various intestinal and extra-intestinal diseases. Many of the intestinal microbiota effects are strain-specific, suggesting the potential role of certain probiotic strains as possible adjuvant drugs for targeted therapy. This review aims at providing the most complete information on the action mechanisms of the gastrointestinal microbiota (in particular representatives of the *Bifidobacterium* genus) on the intestinal motor function and therapeutic possibilities of probiotic strains in the targeted correlation of delayed intestinal transit.

**KEYWORDS:** intestinal microbiota, constipation, probiotics, *Bifidobacteria*, homeostasis, intestinal motility.

**FOR CITATION:** Oganezova I.A., Medvedeva O.I. Changes in intestinal microbiota as a cause and potential therapeutic target in constipation syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):302–307. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-302-307.

### ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота — это совокупность микроорганизмов, обитающих на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека. Состав этого микробного сообщества специфичен для хозяина, развивается

на протяжении всей жизни и подвержен как экзогенным, так и эндогенным модификациям. Микробиота тесно связана с многочисленными аспектами нормальной физиологии макроорганизма: от состояния питания до формирования особенностей поведения и реакций на стрессовые

воздействия. Исследования последних десятилетий убедительно демонстрируют, что общий баланс в составе микробного сообщества кишечника, наличие или отсутствие ключевых видов, способных вызывать специфические реакции, имеют принципиальное значение для обеспечения гомеостаза и могут быть причиной многих заболеваний, затрагивающих как непосредственно ЖКТ, так и другие системы органов [1].

## СОСТАВ И ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микрoэкологическая система, в которой симбионтная микрофлора, пребывая в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу. Нормальная микрофлора относится к важнейшим факторам, обеспечивающим здоровье человека, поскольку она регулирует биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья [2].

Суммарная масса бактерий, ассоциированных с ЖКТ здорового человека, достигает 2,5–3 кг. Количество микроорганизмов в кишечнике составляет примерно  $10^{14}$  клеток, что на один порядок больше числа клеток человеческого организма, а совокупность генов всех микроорганизмов человека, метагеном, в 100–150 раз многочисленнее генома самого человека [3, 4]. В настоящее время идентифицировано более 500 видов микроорганизмов, населяющих ЖКТ, из них более 90% не могут быть культивированы в лабораторных условиях. В этой сложной и уникальной для каждого индивидуума экосистеме реализуются все известные механизмы и типы взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина [5].

Нормальная микрофлора кишечника подразделяется на индигенную (облигатную) и факультативную (транзиторную). К индигенной микрофлоре относятся микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры и играющие важную роль в метаболизме организма-хозяина и защите его от возбудителей инфекций. В здоровом кишечнике взрослого человека доминируют два бактериальных типа, на которые приходится более 90% бактериальных клеток: *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника, колонизируют как просвет ЖКТ, так и поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную (мукозную) и полостную микрофлору. По типу метаболизма различают протеолитические бактерии, осуществляющие гидролиз белков (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии), и сахаролитические (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки), получающие энергию из углеводов [6, 7].

Микробная колонизация кишечника человека начинается сразу после рождения. Первыми представителями микрофлоры, заселяющими ЖКТ, являются факультативные анаэробы, такие как энтеробактерии, энтерококки и лактобактерии. Анаэробные микроорганизмы, а именно *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium*, имплантируются позднее, что с течением времени приводит к постепенному снижению соотношения факультативных и строгих анаэробов. Примерно в трехлетнем возрасте у ребенка микробио-

та кишечника достигает того же количественного состава и таксономического разнообразия, что и у взрослого человека, и остается более или менее стабильной в течение долгого времени [6, 8].

В пищеварительном тракте существует проксимально-дистальный градиент бактерий в просвете кишечника со сменой аэробов или микроаэрофилов на анаэробы. В проксимальных отделах тонкой кишки у здоровых людей число микроорганизмов колеблется в пределах  $10^3$ – $10^5$  КОЕ на 1 г кишечного содержимого, в просвете дистального отдела толстой кишки их число резко увеличивается, достигая  $10^{12}$ – $10^{13}$  КОЕ на 1 г исследуемого материала. Количественные соотношения между различными микробными популяциями характеризуются определенной стабильностью [9].

По своей роли в поддержании гомеостаза микробиота кишечника не уступает любому жизненно важному органу, поэтому любые нарушения ее состава могут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья человека. К основным функциям кишечной микрофлоры относятся:

- ♦ защитная (обеспечение колонизационной резистентности, препятствование адгезии и инвазии патогенной флоры, продукция антимикробных факторов);
- ♦ метаболическая (участие в регуляции практически всех видов обменных процессов), пищеварительная (продукция ферментов);
- ♦ синтетическая (синтез витаминов, гормонов, биологически активных веществ, жирных кислот);
- ♦ иммуномодулирующая (участие в созревании и функционировании иммунокомпетентных структур кишечника).

Функции кишечной микрофлоры по отношению к макроорганизму реализуются как локально, так и на системном уровне, при этом различные виды бактерий вносят свой вклад в это влияние [10, 11].

## СИНДРОМ КОНСТИПАЦИИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Запор (констипация) — это синдром, который определяется кишечными симптомами (затрудненное или редкое отхождение стула, плотный стул или чувство неполного опорожнения кишечника), возникающими либо изолированно, либо вторично по отношению к другому основному расстройству. Причину запора удается установить далеко не у всех пациентов даже при длительном наблюдении за ними. Констипация может быть обусловлена органическими изменениями кишечника, а также появляться вне связи с патологическими процессами в кишке [12].

Основными причинами хронического запора, не ассоциированного с патологическими процессами в кишечнике, являются:

- образ жизни — систематическое подавление позывов на дефекацию, гиподинамия;
- алиментарные причины — недостаточное поступление воды и пищи, низкое содержание пищевых волокон, использование механически щадящих диет, нерегулярный прием пищи, еда «на ходу»;
- метаболические и эндокринные нарушения — гипотиреоз, сахарный диабет, электролитный дисбаланс ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), менопауза, уремия;

- нарушение тонуса диафрагмы — эмфизема, сердечная недостаточность, асцит, ожирение;
- заболевания внутренних органов — гиперацидный синдром, холестаза, склеродермия;
- прием лекарственных средств — м-холинолитики, антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные препараты, противосудорожные, антагонисты кальция, антациды, диуретики, соли висмута, препараты железа, бессистемный прием слабительных и т. д.;
- болезни нервной системы — рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, поражение конского хвоста;
- психические заболевания — депрессия, шизофрения, ипохондрия, истерия.

Среди причин хронического запора, обусловленных патологическими процессами в кишечнике, выделяют следующие:

- вне- и внутрипросветные опухоли кишки;
- хронические завороты, инвагинации, стриктуры;
- дивертикулы;
- мегаколон, долихосигма;
- аганглиоз (болезнь Гиршпрунга);
- хронический амебиаз, венерические лимфогранулемы, туберкулез кишечника;
- эндометриоз кишечника;
- лучевые и послеоперационные стриктуры;
- воспалительные заболевания кишечника.

Этиология и патофизиология хронического запора являются многофакторными, в связи с чем лечение констипационного синдрома остается сложной задачей [13].

Согласно данным метаанализов последнего десятилетия, распространенность запоров у взрослых составляет в среднем 16%, а в популяции старше 60 лет — 33,5% (при приведении данных опросников к Римским критериям IV пересмотра). Около 85% пациентов с запором, обращающихся за медицинской помощью, уже имеют опыт приема слабительных препаратов. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, в США ежегодно продается безрецептурных слабительных на сумму примерно 82 млн долларов [13]. Распространенность констипационного синдрома увеличивается с возрастом. Так, по данным литературы, запоры выявляют у 26% женщин и у 16% мужчин в возрасте 65 лет, а в возрасте старше 84 лет — у 34 и 26% соответственно. Также исследователи отмечают, что частота запоров прогрессивно увеличивается в популяциях малоподвижных и коморбидных пациентов, по разным данным, до 64–81%. Наличие констипационного синдрома приводит к существенному снижению качества жизни: по данным опросника SF-36, прежде всего изменения показывают шкалы физического функционирования, психического здоровья, общего самочувствия и оценки боли [12, 14].

## Роль кишечной микробиоты в регуляции моторики

Иерархия нейронного контроля моторики кишечника выглядит следующим образом: первичным регулятором является центральная нервная система (ЦНС), за ней следует вегетативная нервная система, а затем энтеральная нервная система (ЭНС). Аfferентный и эfferентный контроль обеспечивается взаимодействием кишечни-

ка с ЦНС через соматические или вегетативные нейроны, а связь между различными отделами кишечника достигается передачей миогенных и нейрогенных сигналов через ЭНС и рефлекторными дугами через вегетативные нейроны. Помимо этого, модуляция моторики осуществляется при взаимодействии иммунной системы, интестинальной секреции, кишечной микробиоты и продуктов внутрипросветного метаболизма [15].

При этом имеются данные о том, что именно кишечная микробиота играет существенную роль в нормальном развитии структур ЦНС, взаимодействуя как с ЦНС, так и с ЭНС посредством передачи сигналов через энтерохромаффинные клетки и аfferентные пути блуждающего нерва. Ключом к развитию и созреванию ЭНС также является бактериальная колонизация кишечника. Именно продукты метаболизма микробиоты кишечника (короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), пептиды) стимулируют ЭНС и оказывают влияние на скорость кишечного транзита [16]. Таким образом, появляется все больше доказательств в поддержку существования двунаправленной оси «микробиота — кишка — мозг», которая играет главную роль в регуляции моторики кишечника.

Наши знания о влиянии кишечной микробиоты на моторику основываются на исследованиях гнотобионтов. Известно, что у стерильных животных увеличена продолжительность интервалов мигрирующего моторного комплекса, а опорожнение желудка и кишечный транзит замедлены. Колонизация кишечника гнотобионтов микробиотой от здоровых животных, в частности штаммами *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, приводит к нормализации фаз мигрирующего моторного комплекса и ускорению продвижения кишечного содержимого [17].

В последние годы появляется все больше доказательств того, что изменения кишечной микробиоты могут способствовать возникновению запоров и связанных с ними симптомов. Известны три основных механизма, ответственных за влияние микробиоты на кишечную моторику [18].

1. *Выделение бактериальных субстанций или конечных продуктов бактериальной ферментации.* КЖК, такие как бутират, пропионат и ацетат, образующиеся в процессе бактериального метаболизма, стимулируют сократительную способность гладкой мускулатуры подвздошной и толстой кишки. Вероятную роль КЖК в регуляции моторики связывают со стимуляцией высвобождения кишечного серотонина. Деконъюгированные соли желчных кислот, также являющиеся бактериальными метаболитами, усиливают кишечную перистальтику.
2. *Влияние кишечных нейроэндокринных факторов.* Впервые гипотеза о том, что кишечная микробиота может модулировать моторику кишечника, была выдвинута после обнаружения секреции соматостатина *Bacillus subtilis* в исследовании J. Lenard в 1992 г. Дальнейшие исследования ЖКТ гнотобионтов выявили увеличение в нем количества гастрин-, серотонин- и мотилинпродуцирующих клеток [19].
3. *Выделение медиаторов воспаления в рамках иммунного ответа* может оказывать прямое и непрямое влияние на морфологию мышечных и нервных клеток кишечника.

## КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

Изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с хроническим запором характеризуются снижением количества представителей облигатной флоры (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* spp.) наряду с увеличением представительства потенциально патогенных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Enterobacteriaceae*), бутиратпродуцирующих *Coprococcus*, *Roseburia* и *Faecalibacterium*. Исследования, проведенные с использованием методики секвенирования 16S rPHK, описывают у пациентов с констипацией существенное снижение количества представителей *Prevotella* и увеличение количества *Firmicutes*. Подобные отклонения могут нарушать кишечную моторику и секрецию, изменяя количество доступных физиологически активных веществ в метаболической среде кишечника [20, 21].

Интересные данные получены в исследовании G. Parthasarathy et al. [22]. Авторы изучили состав фекальной и пристеночной микробиоты (микробиота слизистой оболочки сигмовидной кишки) у пациентов с хроническим запором и здоровых добровольцев. Методом секвенирования гена 16S rRNA оценивали ассоциации между микробиотой (общий состав и операционные таксономические единицы) и демографическими показателями, характером питания, клиническими симптомами запора, временем транзита через толстую кишку и количеством метана в образцах выдыхаемого воздуха после перорального приема лактулозы. Установлено, что пациенты с запорами имели уникальный профиль пристеночной микробиоты (с преобладанием представителей рода *Bacteroidetes*), который с точностью 94% позволяет дифференцировать синдром констипации даже после корректировки диеты и толстокишечного транзита. В то же время состав фекальной микробиоты был достоверно ассоциирован с количеством выдыхаемого метана и скоростью кишечного транзита (медленнотранзитный запор). Установлено, что количество представителей рода *Firmicutes* (*Faecalibacterium*, *Lactococcus* и *Roseburia*) в фекальной микробиоте коррелировало с более быстрым кишечным транзитом [22].

## ЗНАЧЕНИЕ *BIFIDOBACTERIUM* В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА

Род *Bifidobacterium* относится к типу *Actinobacteria* и насчитывает более 45 видов/подвидов. *Bifidobacterium* — это грамположительные полиморфные палочковидные бактерии, важнейшие представители нормофлоры человека, их удельный вес в составе микробиоценоза составляет 85–98%, в общей сложности достигая  $10^8$ – $10^{11}$  КОЕ на 1 г содержимого толстой кишки [8].

*Bifidobacterium* являются доминирующей микробной группой у здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, и в течение жизни взрослого человека их уровень остается относительно стабильным, несколько снижаясь в процессе старения [23]. В кишечнике человека наиболее часто встречающиеся виды рода *Bifidobacterium* включают *B. adolescentis*, *B. angulatum*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. catenulatum*, *B. dentium*, *B. longum*, *B. pseudocatenulatum* и *B. pseudolongum*. Во взрослой популяции доминирующими штаммами являются *B. longum* (представлены у 90% взрослых) и *B. adolescentis* (представлены у 79% взрослых), в то время как в детской популяции чаще встречаются *B. bifidum* и *B. longum* [24].

Представители рода *Bifidobacterium* выполняют в организме множество функций:

- ♦ продукция и/или высвобождение витаминов группы В, антиоксидантов, полифенолов и конъюгированных линолевых кислот;
- ♦ участие в созревании иммунной системы в неонатальном периоде и сохранение иммунного гомеостаза в течение жизни;
- ♦ сохранение барьерных функций кишечника и защита от патогенов за счет продукции бактериоцинов, снижение внутрипросветного pH за счет производства кислот и блокирование адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника.

Не менее важной функцией рода *Bifidobacterium*, способствующей гомеостазу кишечника и здоровью хозяина, является производство ацетата и лактата в процессе ферментации углеводов, органических кислот, которые, в свою очередь, могут быть преобразованы в бутират другими представителями кишечной микрофлоры. При этом следует отметить, что все вышеперечисленные функции характерны не для всего рода *Bifidobacterium*, а являются штамм-специфичными. Изменения количества и видового состава представителей рода *Bifidobacterium* описаны при различных заболеваниях, как гастроинтестинальных, так и внекишечных, включая заболевания аутистического спектра и нейродегенеративные расстройства [2, 7, 10, 11].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАПОРА

В течение последних десятилетий одновременно с ростом знаний о роли и значении кишечной микробиоты значительно возрос интерес к пробиотикам. Эффекты пробиотиков реализуются на разных уровнях воздействия: в просвете кишечника (за счет конкурентного ингибирования адгезии патогенов и антимикробной активности); на эпителиальном уровне (за счет усиления продукции муцина и укрепления барьерной функции); путем влияния на иммунный ответ (увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов, стимуляция врожденного иммунитета, модулирование функций дендритных клеток и моноцитов) [25].

Прогрессивно увеличивается количество исследований, подчеркивающих значение кишечной микробиоты в регуляции моторики и демонстрирующих возможности применения пробиотиков для регуляции скорости кишечного транзита. Много исследований посвящено изучению влияния продуктов питания, обогащенных различными пробиотическими штаммами, на состав кишечной микробиоты и течение констипационного синдрома [26, 27]. У взрослых чаще всего в качестве пробиотиков применяют штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*. В ряде исследований продемонстрировано влияние на скорость кишечного транзита при запорах таких пробиотических штаммов, как *Bifidobacterium lactis* и *L. casei* Shirota [15, 28].

В работе L. Wang et al. [29] изучалось влияние различных пробиотических штаммов *Bifidobacterium* на течение лоперамид-индуцированного запора у мышей. Наибольшую эффективность в коррекции констипационного синдрома продемонстрировали штаммы *B. longum*, *B. infantis* и *B. bifidum*. Исследования, проведенные ранее другими авторами, также подтверждают эффектив-

ность *B. lactis* и *B. longum* в коррекции частоты и консистенции стула [30].

В последующих работах L. Wang et al. [31], изучая влияние *B. adolescentis* на течение лоперамид-индуцированного запора, установили, что только штаммы *B. adolescentis* CCFM 667 и 669 усиливают пропульсивную моторику кишечника. Основными причинами подобных штамм-специфических эффектов, по мнению авторов, явились отличия в адгезивных свойствах. Так, было установлено, что применение штаммов *Bifidobacterium* с высокими адгезивными свойствами приводило к изменению концентраций гастроинтестинальных нейротрансмиттеров — регуляторов моторики в сыворотке крови (увеличивалось содержание мотилина, гастрин, субстанции P и снижалось — соматостатина, вазоактивного интестинального пептида, эндотелина-1), повышало концентрацию КЖК в образцах фекалий и значимо влияло на такие симптомы констипации, как скорость кишечного транзита, время до появления первой (после запора) дефекации, содержание воды в каловых массах.

Y. Makizaki et al. [32] изучали возможности коррекции запора, индуцированного диетой с низким содержанием клетчатки. В исследовании показано, что введение пробиотика *Bifidobacterium bifidum* G9–1 (BBG9–1) уменьшало проявления констипации у подопытных животных. Облегчение симптомов запора при введении BBG9–1, по мнению авторов, может быть связано с воздействием пробиотика на дисбактериоз: введение BBG9–1 увеличивало количество *Clostridiales* и бутиратпродуцирующих бактерий (*Roseburia*, *Eubacterium* и *Anaerostipes*), следовательно, возрастало количество масляной кислоты, которая активирует моторику толстой кишки.

Доказана эффективность *Bifidobacterium breve* в лечении функциональных запоров у детей. Применение данного штамма увеличивает частоту стула, улучшает его консистенцию, а также уменьшает выраженность болевого синдрома и эпизодов инконтиненции [33].

A. Chmielewska et al. [34] провели анализ 5 рандомизированных клинических исследований влияния пробиотиков на течение констипационного синдрома. Установлено, что во взрослой популяции (n=266) благоприятное влияние на частоту дефекации и консистенцию стула оказывали штаммы *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota и *Escherichia coli* Nissle 1917. У детей (n=111) наиболее выраженный эффект получен при назначении *L. casei rhamnosus* Lcr35.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы, посредством которых микробиота оказывает свое благотворное или пагубное влияние, остаются в значительной степени неопределенными, но включают выработку сигнальных молекул и распознавание бактериальных эпителиальных клеток как кишечными эпителиальными, так и слизистыми иммунными клетками. Достижения в области моделирования и анализа микробиоты кишечника будут способствовать углублению наших знаний о ее роли в поддержании здоровья и развитии болезней, позволяя адаптировать существующие и будущие терапевтические и профилактические методы.

Имеются убедительные доказательства того, что кишечная микробиота играет одну из ключевых ролей во взаимодействии между кишечником и нервной системой, при-

нимая активное участие в нейроэндокринной регуляции. Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии специфических изменений кишечной микробиоты при хроническом запоре. Многие из эффектов кишечной микробиоты являются штамм-специфическими, что предполагает потенциальную роль определенных пробиотических штаммов в качестве возможных адъювантных препаратов для таргетной терапии.

Среди многочисленных представителей кишечной микробиоты большой научный интерес на протяжении многих десятилетий вызывает род *Bifidobacterium*. Количественные или видовые изменения бифидобактерий наблюдаются при различных кишечных и внекишечных заболеваниях. В связи с этим модулирование популяции бифидобактерий может рассматриваться как мишень для терапевтических вмешательств, обеспечивающих рациональное использование микроорганизмов рода *Bifidobacterium* в качестве пробиотиков.

## Литература/References

1. Sekirov I.I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
2. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology.* 2017;18(1):2. DOI: 10.1186/s12865-016-0187-3.
3. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
4. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology.* 2016;14(8): e1002533. DOI:10.1371/journal.pbio.1002533.
5. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник РГМУ.* 2017;2:5–13. [Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. The human microbioma. *Vestnik RGMU.* 2017;2:5–13 (in Russ.).]
6. Harmsen H.J., Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:95–108. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4\_7.
7. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–1247. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E. Yu. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *RMJ.* 2017;17:1244–1247 (in Russ.).]
8. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):15163–15176. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
9. Cresci G.A., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–746. DOI: 10.1177/0884533615609899.
10. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. *Rev Med Interne.* 2016;37(6):418–23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
11. Derovs A., Laivacuma S., Krumina A. Targeting Microbiota: What do we know about it at Present? *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):459. DOI: 10.3390/medicina55080459.
12. Vazquez R.M., Bouras E.P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2015;10:919–930. DOI: 10.2147/CIA.S54304.
13. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):218–238. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.028.
14. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V. et al. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:130. DOI: 10.1186/s12876-015-0366-3.
15. Dimidi E., Christodoulides S., Scott S.M., Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv Nutr.* 2017;8(3):484–494. DOI: 10.3945/an.116.014407.

16. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209.
17. Husebye E., Hellström P.M., Sundler F. et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(3): G368–380. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368.
18. Barbara G., Stanghellini V., Brandi G. et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2560–2568. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x.
19. Wu T., Rayner C.K., Young R.L., Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(6):928–934. DOI: 10.1016/j.coph.2013.09.002.
20. Zhao Y., Yu Y.B. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus.* 2016;5(1):1130. DOI: 10.1186/s40064-016-2821-1.
21. Zhu L., Liu W., Alkhoury R. et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46(18):679–686. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014.
22. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. *Gastroenterology.* 2016;150(2):367–379.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.005.
23. Turrone F., Marchesi J.R., Foroni E. et al. Microbiomic analysis of the bifidobacterial population in the human distal gut. *ISME J.* 2009;3(6):745–751. DOI: 10.1038/ismej.2009.19.
24. Rivière A., Selak M., Lantin D. et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol.* 2016;7:979. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979.
25. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2219–2241. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
26. Anzawa D., Mawatari T., Tanaka Y. et al. Effects of synbiotics containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* GCL2505 and inulin on intestinal bifidobacteria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Food Sci Nutr.* 2019;7(5):1828–1837. DOI: 10.1002/fsn3.1033.
27. Chen M., Ye X., Shen D., Ma C. Modulatory Effects of Gut Microbiota on Constipation: The Commercial Beverage Yakult Shapes Stool Consistency. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(3):475–477. DOI: 10.5056/jnm19048.
28. Ohkusa T., Koide S., Nishikawa Y., Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. DOI: 10.3389/fmed.2019.00019.
29. Wang L., Hu L., Xu Q. et al. *Bifidobacterium adolescentis* Exerts Strain-Specific Effects on Constipation Induced by Loperamide in BALB/c Mice. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):318. DOI: 10.3390/ijms18020318.
30. De Milliano I., Tabbers M.M., van der Post J.A., Benninga M.A. Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. *Nutr J.* 2012;11:80. DOI: 10.1186/1475-2891-11-80.
31. Wang L., Chen C., Cui S. et al. Adhesive *Bifidobacterium* Induced Changes in Cecal Microbiome Alleviated Constipation in Mice. *Front Microbiol.* 2019;10:1721. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01721.
32. Makizaki Y., Maeda A., Oikawa Y. et al. Alleviation of low-fiber diet-induced constipation by probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9–I is based on correction of gut microbiota dysbiosis. *Biosci Microbiota Food Health.* 2019;38(2):49–53. DOI: 10.12938/bmfh.18-020.
33. Tabbers M.M., de Milliano I., Roseboom M.G., Benninga M.A. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J.* 2011;10:19. DOI: 10.1186/1475-2891-10-19.
34. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2010;16(1):69–75. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.69.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Оганезова Инна Андреевна** — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, ORCID iD 0000-0003-0844-4469.

**Медведева Ольга Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, ORCID iD 0000-0002-9730-7361.

**Контактная информация:** Оганезова Инна Андреевна, e-mail: oganezova@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.10.2019, поступила после рецензирования 07.11.2019, принята в печать 21.11.2019.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Inna A. Oganezova** — Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-0844-4469.

**Olga I. Medvedeva** — Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9730-7361.

**Contact information:** Inna A. Oganezova, e-mail: oganezova@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interest. Received 24.10.2019, revised 07.11.2019, accepted 21.11.2019.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-308-313

## Современные подходы к курации больных с ожирением

В.А. Ахмедов, А.С. Гудим

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Ожирение и сопутствующие ему заболевания продолжают оставаться актуальной проблемой современной медицины, поскольку имеют широкое распространение во всем мире и приводят к негативным медицинским, социальным и экономическим последствиям, наносящим урон как пациентам, так и государству. В статье представлены статистические данные, отражающие ситуацию по ожирению в России, описаны факторы риска развития ожирения, освещены современные подходы к курации пациентов с ожирением, предусматривающие коррекцию образа жизни и питания с контролем уровня потребляемых калорий, изменение режима физической активности, использование фармакологических препаратов и проведение различных видов бариатрических вмешательств. Отмечено, что ключевыми факторами, позволяющими предотвратить развитие ожирения и обеспечить контроль массы тела, являются рациональное питание с учетом индивидуальных нарушений здоровья, соблюдение принципов умеренности, разнообразия, режима приема пищи. Кроме того, полезным может оказаться использование оздоровительных методик (например, калланетики), которые способствуют снижению и нормализации массы тела и помогают развить концентрацию внимания и стрессоустойчивость. Особое внимание уделено влиянию ожирения на характер течения инфекции COVID-19, обуславливающего более высокую восприимчивость и развитие тяжелых осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение, избыточная масса тела, фактор риска, рациональное питание, диета, физическая активность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ахмедов В.А., Гудим А.С. Современные подходы к курации больных с ожирением. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(5):308–313. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-308-313.

## Modern methods to follow-up of obese patient

V.A. Akhmedov, A.S. Gudim

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Obesity and its concomitant diseases preserve to be an urgent problem of modern medicine, as they are widespread worldwide and lead to negative medical, social and economic consequences that damage both patients and the state. The article presents statistical data reflecting the situation of obesity in Russia, describes the risk factors of obesity, highlights modern methods to follow-up of patients with obesity (e.g., correction of lifestyle and nutrition with the calorie control, change in physical activity, the use of pharmacological drugs and conducting various types of bariatric interventions). It is noted that the key factors that prevent the obesity development and control the body weight are rational nutrition (taking into account individual health problem), compliance with the principles of moderation, diversity, and dietary intake. Besides, it may be useful to practice wellness techniques (e.g., callanetics), which help to reduce and normalize body weight and develop concentration and stress tolerance. Special attention is paid to the obesity effect on the course of COVID-19 infection, which causes higher susceptibility and the development of severe complications.

**KEYWORDS:** obesity, overweight, risk factor, rational nutrition, diet, physical activity.

**FOR CITATION:** Akhmedov V.A., Gudim A.S. Modern methods to follow-up of obese patient. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):308–313. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-308-313.

### ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения определяет ожирение как хроническое полиэтиологическое заболевание с рецидивирующим течением, которое характеризуется избыточным отложением жира в организме [1]. В настоящее время проблема ожирения приобрела характер пандемии. Российская Федерация входит в список стран, которые наиболее остро столкнулись с проблемой избыточной массы тела и ожирения [2].

Известно, что избыточная масса тела имеется у 60% российских женщин и 50% мужчин старше 30 лет, а 22% населения страны страдают ожирением. С 2017 по 2018 г. число больных ожирением выросло на 6%, только за 2018 г. диагноз «ожирение» был выставлен впервые

почти 2 млн человек [2]. Особую тревогу вызывает увеличение встречаемости ожирения среди детей и подростков. Частота случаев избыточной массы тела и ожирения в России среди населения в возрасте 5–19 лет увеличилась с 4% в 1975 г. до 20% в 2017 г. [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных среди молодых лиц, 25% студентов-первокурсников имеют индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м<sup>2</sup>, у 7% диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>), при этом только 50% из них оценивают свой вес как избыточный [4].

Ожирение приводит к серьезным медико-социальным и экономическим последствиям [1–6]. На фоне ожирения ухудшается функциональное состояние всего организма, в результате чего снижаются качество жизни, работоспо-

способность и уровень физической подготовки человека [4–6]. Большинство лиц с избыточной массой тела имеют проблемы в личной жизни и профессиональной деятельности. Им свойственны заниженная самооценка, склонность к депрессиям и социальной дезадаптации [5].

Кроме того, частое развитие тяжелых сопутствующих заболеваний у лиц с ожирением сопровождается повышением инвалидизации и смертности [2, 3, 6, 7]. Показано, что продолжительность жизни пациентов с ожирением в среднем сокращается на 12–15 лет, а смертность в 12 раз выше, чем среди сверстников с нормальной массой тела [5, 6]. К заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся прежде всего артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) 2 типа [2, 3, 5–7]. Ожирение также является фактором риска развития патологии желудочно-кишечного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, панкреатит) и опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, подагра) [8–11]. При ожирении растет вероятность возникновения рака груди, яичников и матки, рака простаты, толстой кишки; снижается устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям; увеличивается риск осложнений при оперативных вмешательствах и травмах [5–7, 10, 11]. Ожирение у женщин сопряжено с высоким риском осложнений беременности и родов, является независимым фактором риска материнской и neonatalной заболеваемости и смертности [12].

В настоящее время убедительно показано негативное влияние ожирения на течение инфекции COVID-19. Так, у пациентов с ожирением отмечается повышенная восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2, которая реализуется через лептинзависимые механизмы [13]. У пациентов с ожирением отмечаются наиболее выраженные нарушения восприятия вкуса и запаха при COVID-19, а также высокий уровень летальности, связанный с наложением системного воспаления, свойственного ожирению, на «цитокиновый взрыв», характерный для COVID-19 [14, 15]. Более того, у пациентов с ожирением отмечается снижение системного иммунного ответа, а также включение оси «желудочно-кишечный тракт — легкие», что обуславливает неблагоприятный прогноз при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [16, 17].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Высокая распространенность ожирения в популяции обусловлена множественностью причин, лежащих в основе его развития. Основными факторами риска развития ожирения являются [5–8, 10, 11]:

- гендерная принадлежность: у женщин более высокий процент жировой ткани от массы тела, чем у мужчин;
- генетические и врожденные факторы: если ожирением страдает один из родителей, то риск ожирения у ребенка составляет 50%, если оба родителя — 75%;
- возрастные периоды и физиологические состояния;
- нарушение сна;
- гиподинамия: ежедневно каждый современный человек по 3–4,5 ч проводит за компьютером, а 30–40% населения — более 3 ч у телевизоров;
- особенности питания: например, риск ожирения повышен при синдроме ночного приема пищи, когда 25–50% калорий суточного рациона принимаются перед сном;

- инфекции;
- социальные, психологические, социально-экономические и этнические факторы;
- лекарственные препараты (глюкокортикостероиды, комбинированные оральные контрацептивы и др.);
- нейроэндокринные и метаболический факторы.

В рационе питания лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение, отмечают: избыток углеводов с высоким гликемическим индексом (сладости, выпечка, фруктовые соки и газированные напитки, картофель); избыток насыщенных животных жиров и трансжиров; недостаток ненасыщенных жиров (особенно семейства омега-3), белка, пищевых волокон; избыток алкоголя, натрия в виде поваренной соли и соли, содержащейся в колбасах, сырах, копченостях, маринаде, соусах; недостаток важных витаминов и микроэлементов (витамина D, йода, железа, кальция, магния, хрома, цинка, селена) [4–6, 18]. Калорийность рациона россиян в 2017 г. составила 2675 калорий в день и стала рекордным показателем, превысив рекомендуемый оптимальный уровень на 16%. Проблема питания населения — это избыточное потребление жира, которое наблюдается у 95% жителей [18].

Более 75% населения России (вне зависимости от уровня доходов) в недостаточном количестве потребляют овощи и фрукты. Кондитерские изделия входят в ежедневный рацион питания у половины населения страны [4, 18].

Еще одна причина ожирения — нарушение режима питания, связанное с профессиональной деятельностью (ночные смены, 12-часовой рабочий день) [3, 4, 6].

Сочетание гиподинамии, гормонального дисбаланса и дефицита полноценного белка в рационе приводит к снижению объема, силы и выносливости мышц, в результате чего возможно развитие саркопении [19].

## ПРИНЦИПЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ

Изменение образа жизни пациентов с ожирением является первым и базовым этапом лечения.

Общие рекомендации по изменению образа жизни [2, 4–10, 20]:

- 1) исключение из рациона сахара и сахаросодержащих продуктов (пиво (солодовый сахар), сладости, выпечка, фруктовые соки и сладкие газированные напитки, варенье, мороженое);
- 2) употребление углеводов с низким гликемическим индексом (фрукты, большинство овощей, бобовых, обезжиренное молоко и цельнозерновые продукты);
- 3) отказ от рафинированных продуктов (белая пшеничная мука, выпечка из нее, рафинированный сахар, рафинированное растительное масло);
- 4) потребление достаточного количества белка. Источниками растительных белков являются хлеб, крупы, бобовые, орехи, семена. Кроме того, данные продукты содержат большое количество углеводов, что нужно учитывать. Животные белки содержатся в молоке, твороге, сыре, мясе, рыбе, яйцах. В 100 г белкового продукта содержится около 20 г белка. Необходимо включать белковые блюда в каждый прием пищи (завтрак, обед и ужин) по 150–200 г (30–40 г белка);
- 5) уменьшение потребления насыщенных жиров и трансжиров (майонез, маргарин, соусы, полуфабрикаты, чипсы, кондитерские изделия, фаст-фуд);

- 6) достаточное потребление полиненасыщенных жирных кислот. К продуктам, содержащим полезные жиры, можно отнести жирные сорта рыбы, оливковое масло, кокосовое масло, оливки, авокадо, орехи и семена. В небольшом количестве допустимы сливочное масло, нерафинированное растительное масло, молочные продукты, яйца и жирные сорта мяса. Жиры лучше сочетать с белковыми блюдами и овощами, избегать совместного употребления с углеводами. Омега-3 жирные кислоты снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, резистентность к инсулину и выраженность воспаления, борются с депрессией и беспокойством, аутоиммунными заболеваниями, предотвращают развитие рака, улучшают работу мозга, благоприятно влияют на состояние кожи [5];
- 7) увеличение потребления пищевых волокон. Это остатки растительных клеток, способные противостоять гидролизу, осуществляемому пищеварительными ферментами человека. Они являются частью растительных продуктов, неперевариваемых в тонком кишечнике, но оказывающих положительное действие на микрофлору толстого кишечника. Пищевые волокна делятся на нерастворимые (целлюлоза, лигнин, гемицеллюлоза) и растворимые (пектин, камеди, слизи). Источниками нерастворимых пищевых волокон являются отруби, овощи и зелень (особенно темно-зеленые листовые), продукты из цельной пшеницы, орехи и семена [21]. Однако надо помнить, что избыток нерастворимых пищевых волокон вызывает вздутие живота, метеоризм, запоры, дискомфорт и боли в нижней части живота. Растворимые волокна связывают жирные кислоты, снижают уровень холестерина в крови, регулируют литогенный потенциал желчи, замедляют скорость поглощения сахара организмом, регулируют моторно-эвакуаторную функцию кишечника [4, 22]. Диетологи всего мира рекомендуют принимать не менее 20 г пищевых волокон в сутки, а для людей с избыточной массой тела рекомендуемая доза составляет 30–40 г в день. Избыточное потребление пищевых волокон (более 60–80 г в сутки), кроме побочных эффектов, обуславливает снижение всасывания ряда витаминов и микроэлементов [2, 4, 5];
- 8) ограничение потребления поваренной соли;
- 9) соблюдение питьевого режима. Для нормальной жизнедеятельности организма необходимо, чтобы количество поступающей (в среднем 30 мл на 1 кг массы тела) в него воды полностью покрывало количество выделяемой;
- 10) соблюдение режима приемов пищи;
- 11) коррекция пищевого поведения: ограничение размера порций, регулярность приемов пищи (в одно и то же время), ограничение потребляемых насыщенных жиров, увеличение потребления фруктов и овощей. Исключать продукты, содержащие жиры, не рекомендуется, т. к. с пищевым жиром организм получает жирорастворимые витамины А, D, E, K, незаменимые жирные кислоты, фосфатиды (лецитин), холестерин, холин;
- 12) нормализация сна;
- 13) увеличение устойчивости к стрессам (копинг-стратегии) [22];

14) регулярные физические нагрузки. Они должны подбираться индивидуально и учитывать возраст, физические возможности и наличие сопутствующей патологии. Регулярные занятия аэробикой могут снизить уровень липидов, артериальное давление и риск развития остеопороза, а у пациентов с СД 2 типа повысить чувствительность к инсулину, уменьшить абдоминальное ожирение и облегчить гликемический контроль. Ходьба, плавание, теннис, гимнастика и водные процедуры показаны пациентам с умеренным ожирением. Физическую активность необходимо повышать постепенно: от 30 мин трижды в неделю до 45 мин 5 раз в неделю;

15) отказ от вредных привычек.

Пациенту с помощью врача необходимо найти мотивацию для похудения. После этого нужно приступить к изменению питания и увеличению физической активности. Уменьшение массы тела на 10–15% от исходной дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения объема висцерального жира. Такое похудение возможно приблизительно за 6–12 мес. [2, 5–11].

Наиболее действенный способ профилактики и лечения ожирения заключается в рациональном питании с учетом индивидуальных нарушений здоровья и соблюдением трех основных принципов: умеренности, разнообразия и режима приема пищи [2, 4, 20]. Еда должна обладать приятными органолептическими свойствами, хорошо усваиваться, быть разнообразной, безопасной в отношении микроорганизмов, токсических веществ и радионуклидов. Режим питания должен предусматривать 3–4 приема пищи продолжительностью по 30 мин, перерыв между приемами — около 3 ч, ночной интервал — не менее 11 ч. Калорийность в течение дня должна распределяться следующим образом: в завтрак — 25%, обед — 35%, полдник — 15%, ужин — 25%. Для обеспечения длительного чувства насыщения масса потребляемой пищи должна составлять примерно 2–2,5 кг в сутки. Превышение калорийности рациона на 200 калорий в день (например, одна булочка или 100 г мороженого) приводит за год к отложению жира в размере 3,5–7 кг. Целесообразен индивидуальный подбор количества белков, жиров и углеводов в суточном рационе питания. Традиционно рекомендуемое соотношение: 25–30% жира, 15–20% белка и 50–60% углеводов [8–11].

В настоящее время большой популярностью пользуются восточные методики физической культуры. Например, психорегулирующие программы: китайская гимнастика «тай-чи», классическая йога и «йогаробика», комплекс упражнений на растягивание [23]. Одной из молодых и набирающих популярность физкультурных программ является калланетика. Это оздоровительная программа, сочетающая силовые и психорегулирующие методики. Калланетика восстанавливает обмен веществ, формирует правильную осанку, а при регулярных занятиях обеспечивает непосредственное сжигание жира. Эта программа способствует нормализации массы тела, помогает развить концентрацию внимания и стрессоустойчивость [24].

Для снижения массы тела в настоящее время предлагается множество диет: низкокалорийная низкожировая, диета с использованием заменителей, низкоуглеводные диеты (например, диета Аткинса), диеты с низким углеводным индексом, диета по Монтиньяку, средиземноморская, азиатская, диеты «Зона», Перриконе, Орниша, Конли, арктическая, макробактериальная, диеты «Необработанная пища», «Следящие за весом», интервальное голодание и др. [4, 25, 26].

Однако в исследовании F.M. Sacks et al. (2009) доказано, что эффект снижения массы тела зависит только от общего уменьшения калорийности диеты, а ее состав не влияет на степень снижения веса. Кроме того, придерживаться диетических рекомендаций пациентам нужно длительное время, иногда в течение нескольких лет, следовательно, основная проблема недостаточной эффективности диет заключается в низкой приверженности им. Диета вызывает стресс в организме, потому такой метод лечения ожирения является спорным. Предпочтение следует отдавать рациональному питанию и соблюдению его принципов [25].

При недостаточной эффективности рационального питания и физических нагрузок применяется медикаментозная терапия [2, 6–8].

Биологически активные добавки, содержащие псиллум, сочетают в себе несколько типов пищевых волокон и вызывают разнообразные терапевтические эффекты: слабительный, антидиарейный, гипохолестеролиемический, противовоспалительный, цитопротективный, пребиотический. Калорийность псиллума значительно ниже калорийности овощей и фруктов. Кроме того, препарат стимулирует продукцию анорексигенных пептидов (глюкагоноподобный пептид, пептид YY) в энтероцитах, что приводит к уменьшению чувства голода и быстрому насыщению [22, 27].

Определенную эффективность в лечении ожирения продемонстрировали такие препараты, как орлистат — ингибитор липазы в пищеварительном тракте, сибутрамин — центральный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, препараты, снижающие потребление пищи (фепранон, дезопимон, теронак), при наличии депрессии — бупропион, флуоксетин [2, 5–8]. Однако эффективность перечисленных лекарственных средств не превышает 25–30%, при этом многие из них могут вызвать тяжелые и угрожающие жизни нежелательные эффекты, в частности артериальную гипертензию, нарушение ритма сердца, головокружение [20]. В связи с этим, а также из-за необходимости длительного приема препаратов для коррекции массы тела приверженность пациентов данной терапии крайне низка. Отсутствие высокоэффективных препаратов для лечения ожирения, по-видимому, объясняется тем, что механизмы, лежащие в основе формирования аппетита, и методы управления ими на сегодняшний день не раскрыты.

При неэффективности консервативных методов (диета, физические нагрузки, психотерапия, медикаментозное лечение) встает вопрос о целесообразности проведения бариатрических оперативных вмешательств [2, 5, 6].

Выделяют следующие типы бариатрических вмешательств: мальабсорбтивные (направлены на уменьшение всасывания в кишечнике), рестриктивные (направлены на снижение поступления пищи) и комбинированные. Однако надо понимать, что оперативное лечение ожирения не принесет положительных долгосрочных результатов, если после его проведения пациент вернется к привычному режиму дня, питанию и образу жизни [2, 28–30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день проблема ожирения сохраняет актуальность, поскольку несет негативные социально-экономические и медицинские последствия. Ожирение и сопутствующие ему заболевания наносят урон как пациентам, снижая их социальную адаптацию и работоспособность, качество и продолжи-

тельность жизни, так и государству, которое несет ущерб в связи с реабилитацией и лечением пациентов, снижением трудоспособности населения и ростом инвалидности и смертности.

К методам профилактики и лечения ожирения относятся: правильное питание, диеты, физические нагрузки, медикаментозная терапия и хирургическое лечение. В связи с инвазивностью и не до конца изученными долгосрочными осложнениями хирургический метод считается менее привлекательным. Недостатком диет является необходимость придерживаться соответствующих рекомендаций по питанию длительное время, что выступает стрессовым фактором для организма и снижает приверженность лечению. Нежелательные эффекты медикаментозной терапии и ее низкая эффективность существенно ограничивают ее широкое использование. В связи с этим предпочтение в профилактике и лечении ожирения следует отдавать комбинации двух методов: рационального питания и увеличения физической активности.

Задача врачей лечебного профиля и профилактической медицины — научить население культуре потребления пищи, объяснив, что рациональное питание доступно и больших денежных вложений не требует. Необходимы углубленное изучение и освещение проблемы ожирения, гигиеническое воспитание, пропаганда здорового образа жизни, который предусматривает оптимальную организацию труда и отдыха, достаточную продолжительность сна, пребывание на свежем воздухе, соблюдение принципов рационального питания, соответствующий двигательный режим и отказ от вредных привычек. Данная задача становится особенно актуальной в условиях пандемии COVID-19, течение которой на фоне ожирения сопровождается наиболее тяжелыми осложнениями и высокой летальностью.

## Литература

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997; Geneva. (Electronic resource). URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en).
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53–70. DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
3. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;90(10):14–22. DOI: 10.26442/terarkh201890104-22.
4. Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10):12–17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17.
5. Bray G.A., Heisel W.E., Afshin A. et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. Endocr Rev. 2018;39(2):79–132. DOI: 10.1210/er.2017-00253.
6. Lee B.Y., Bartsch S.M., Mui Y. et al. A systems approach to obesity. Nutr Rev. 2017;75(Suppl 1):94–106. DOI: 10.1093/nutrit/nuw049.
7. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017;1(61):134–140. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-1(61)-134-140.
8. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. Терапевтический архив. 2017;89(1):128–133. DOI: 10.17116/terarkh2017891128-133.

9. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;11(111):46–50.
10. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. Уральский медицинский журнал. 2015;1(124):132–137.
11. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. Фундаментальные исследования. 2013;7:51–54.
12. Dutton H.P., Borengasser S.J., Gaudet L.M. et al. Obesity in pregnancy — optimizing outcomes for mom and baby. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):87–106. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.008.
13. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes (Lond).* 2020;9:1–8. DOI: 10.1038/s41366-020-0640-5.
14. Khan A.S., Hichami A., Khan N.A. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *J Clin Med.* 2020;9(7): E2158. DOI: 10.3390/jcm9072158.
15. Chiappetta S., Sharma A.M., Bottino V., Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2020;14:1–3. DOI: 10.1038/s41366-020-0597-4.
16. Alberca R.W., Oliveira L.M., Branco A.C. et al. Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;15:1–15. DOI: 10.1080/10408398.2020.1775546.
17. Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):655–659. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
18. Русакова Д.С. Особенности пищевого статуса у пациентов с ожирением различной степени. Вопросы диетологии. 2014;4(1):53–56.
19. Malm C., Jakobsson J., Isaksson A. Physical activity and sports — real health benefits: a review with insight into the public health of Sweden. *Sports (Basel).* 2019;7(5):127. DOI: 10.3390/sports7050127.
20. Narayanaswami V., Dvoskin L.P. Obesity: current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther.* 2017;170:116–147. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.015.
21. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756.
22. Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512.
23. Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6): CD012691. DOI: 10.1002/14651858.CD012691.
24. Стороженко И.И., Иванов Т.А. Адаптивные программы физической культуры в системе высшего профессионального образования. Военный научно-практический вестник. 2014;1(1):60–62.
25. Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859–873. DOI: 10.1056/NEJMoa0804748.
26. Naude C.E., Schoonees A., Senekal M. et al. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7): e100652. DOI: 10.1371/journal.pone.0100652
27. De Bock M., Derraik J.G.B., Brennan C.M. et al. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution and lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One.* 2012;7(7): e41735. DOI: 10.1371/journal.pone.0041735.
28. Wolfe B.M., Kvach E., Eckel R.H. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844–1855. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307591.
29. DeSimone M.E. The future of obesity care. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2020;32(7):489. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000462.
30. Sullivan P., Kincaid Z. Obesity as a chronic care challenge: new opportunities for social work practice. *Soc Work Health Care.* 2020;9:1–15. DOI: 10.1080/00981389.2020.1790079.

## References

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997; Geneva. (Electronic resource). URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en).
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism.* 2018;15(1):53–70 (in Russ.). DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
3. Zhernakova Y.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E. et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. *Therapeutic archive.* 2018;90(10):14–22 (in Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890104-22.
4. Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal Pain Syndrome in Youth: Prevalence and Risk Factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;1(10):12–17 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17.
5. Bray G.A., Heisel W.E., Afshin A. et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79–132. DOI: 10.1210/er.2017-00253.
6. Lee B.Y., Bartsch S.M., Mui Y. et al. A systems approach to obesity. *Nutr. Rev.* 2017;75(Suppl 1):94–106. DOI: 10.1093/nutrit/nuw049.
7. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National clinical recommendations for obesity: concept and prospects. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2017;1(61):134–140 (in Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-1(61)—134-140.
8. Akhmedov V.A., Gaus O.V. Involvement of the hepatobiliary system and pancreas in obesity. *Therapeutic archiv.* 2017;89(1):128–133 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017891128-133.
9. Gaus O.V., Akhmedov V.A. Evaluation of prognostic factors for the development of holerithiasis in patients with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;11(111):46–50 (in Russ.).
10. Gaus O.V., Akhmedov V.A. Effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with cholelithiasis. *Ural medical Journal.* 2015;1(124):132–137 (in Russ.).
11. Gaus O.V., Akhmedov V.A. Immunologic parallels in the metabolic syndrome associated with gallstone disease. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2013;7:51–54 (in Russ.).
12. Dutton H.P., Borengasser S.J., Gaudet L.M. et al. Obesity in pregnancy — optimizing outcomes for mom and baby. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):87–106. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.008.
13. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes (Lond).* 2020;9:1–8. DOI: 10.1038/s41366-020-0640-5.
14. Khan A.S., Hichami A., Khan N.A. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *J Clin Med.* 2020;9(7): E2158. DOI: 10.3390/jcm9072158.
15. Chiappetta S., Sharma A.M., Bottino V., Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2020;14:1–3. DOI: 10.1038/s41366-020-0597-4.
16. Alberca R.W., Oliveira L.M., Branco A.C. et al. Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;15:1–15. DOI: 10.1080/10408398.2020.1775546.
17. Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):655–659. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
18. Rusakova D.S. Specificities of the nutritional status in patients with varied degrees of obesity. *Nutrition.* 2014;4(1):53–56 (in Russ.).
19. Malm C., Jakobsson J., Isaksson A. Physical activity and sports — real health benefits: a review with insight into the public health of Sweden. *Sports (Basel).* 2019;7(5):127. DOI: 10.3390/sports7050127.
20. Narayanaswami V., Dvoskin L.P. Obesity: current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther.* 2017;170:116–147. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.015.
21. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756.
22. Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512.

23. Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6): CD012691. DOI: 10.1002/14651858.CD012691.
24. Storozhenko I.I., Ivanov T.A. Adaptive physical education programs in the higher educational system. *Voenennyi nauchno-prakticheskiy vestnik.* 2014;1(1):60–62 (in Russ.).
25. Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859–873. DOI: 10.1056/NEJMoa0804748.
26. Naude C.E., Schoonees A., Senekal M. et al. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7): e100652. DOI: 10.1371/journal.pone.0100652.
27. De Bock M., Derraik J.G.B., Brennan C.M. et al. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution and lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One.* 2012;7(7): e41735. DOI: 10.1371/journal.pone.0041735.
28. Wolfe B.M., Kvach E., Eckel R.H. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844–1855. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307591.
29. DeSimone M.E. The future of obesity care. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2020;32(7):489. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000462.
30. Sullivan P., Kincaid Z. Obesity as a chronic care challenge: new opportunities for social work practice. *Soc Work Health Care.* 2020;9:1–15. DOI: 10.1080/00981389.2020.1790079.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Ахмедов Вадим Адильевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

**Гудим Александр Сергеевич** — студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

**Контактная информация:** Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v\_akhmedov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.02.2020, поступила после рецензирования 18.02.2020, принята в печать 03.03.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Vadim A. Akhmedov** — *Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the CPE Department of Medical Rehabilitation, Omsk State Medical University: 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7603-8481.*

**Alexandr S. Gudim** — *6-th-year student of the Department of General Medicine, Omsk State Medical University: 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation.*

**Contact information:** Vadim A. Akhmedov, e-mail: v\_akhmedov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interest. **Received 04.02.2020, revised 18.02.2020, accepted 03.03.2020.**

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

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

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

**Титульный лист** должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

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

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

# РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

## Результат

Высокая частота заживления эрозий пищевода и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ на рабепразоле<sup>1</sup> (например, РАЗО<sup>®</sup>)

## Защита

Рабепразол ИПП выбора у полиморбидных пациентов (минимальный риск межлекарственных взаимодействий)<sup>1</sup>



1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Согласно данным базы ООО «АЙКЪЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средняя розничная цена за 1 таблетку лекарственного препарата Разо<sup>®</sup> в июле 2020 года составила 17 рублей.



**17**  
рублей  
за таб<sup>2</sup>