

Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором

С.В.Бельмер¹, А.Н.Акопян¹, М.Д.Ардатская², Н.Е.Щиголева³, В.А.Калинцева⁴

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

²Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация;

³Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация;

⁴Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва, Российская Федерация

Цель. Оптимизация терапии синдрома раздраженного кишечника с запорами (СРК-З) у детей и повышение ее эффективности на основании изучения особенностей моторики органов пищеварения и состава кишечной микрофлоры.

Пациенты и методы. Было обследовано 98 детей в возрасте от 4 до 18 лет с СРК-З, а также проведен ретроспективный анализ историй болезней 88 пациентов с СРК. Диагноз ставился в соответствии с Римскими критериями III. Оценка моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проводилась с использованием периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), а состояния метаболической активности микрофлоры кишечника – на основании изучения спектра летучих короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле методом газожидкостного хроматографического анализа. В группе пациентов из 18 детей с СРК-З было проведено исследование кала на кальпротектин методом иммуноферментного анализа. Также 19 пациентам с СРК-З был проведен водородный дыхательный тест с лактулозой на предмет выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). В состав комплексной терапии были включены препараты тримебутин (Тримедат®, ОАО Валента Фармацевтика, Россия) и комбинированный пребиотик Закофальк (Dr.Falk Pharma, Германия), которые назначались на 4 недели в возрастных дозировках. При этом 56 детей получали комбинированную терапию обоими препаратами, 18 – только Тримедатом и 24 – только Закофальком.

Результаты. Ретроспективный анализ течения СРК показал, что появление признаков ГЭР наблюдалось в 7 случаях СРК с диареей (16%) и в 12 случаях при СРК-З (26%). У всех детей были выявлены признаки вегетососудистой дистонии. У 31 ребенка (35%) отмечались невротические реакции. По данным ПЭГЭГ, средние значения относительной мощности миоцитов (PiPs) достоверно, по сравнению с нормой, были повышены в желудке ($30,28 \pm 1,07$, по сравнению с нормой $22,41 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и снижены – в толстой кишке ($48,57 \pm 1,50$, по сравнению с нормой $64,04 \pm 3,01$, $p < 0,05$). Средние значения активности водителей ритма (Kritm) были достоверно повышены в желудке ($14,23 \pm 2,79$, по сравнению с нормой $4,85 \pm 2,1$, $p < 0,05$), двенадцатиперстной кишке ($3,48 \pm 0,68$, по сравнению с нормой $0,9 \pm 0,5$, $p < 0,05$) и подвздошной кишке ($7,60 \pm 1,60$, по сравнению с нормой $4,99 \pm 2,5$), в то время как в толстой кишке отмечалась тенденция к снижению ($21,34 \pm 4,38$, по сравнению с нормой $22,85 \pm 9,8$). При СРК-З у детей наблюдалось повышение средней абсолютной суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой, увеличение средних уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, выраженные в различной степени. У всех детей с СРК-З нами был выявлен СИБР. При обследовании детей на уровень фекального кальпротектина было подтверждено наличие воспалительного процесса низкой активности. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика клинических симптомов, нормализация средних значений параметров моторики ЖКТ и спектра КЖК в стуле. Все три схемы показали свою эффективность, однако наибольшей (хотя и без статистически значимых различий) обладала комбинированная терапия Тримедатом и Закофальком.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать вывод о распространенном характере нарушений моторики ЖКТ при СРК-З, которые сопровождаются нарушениями кишечного микробиоценоза. Применение прокинетики тримебутина и пребиотика инулина с масляной кислотой приводит к нормализации спектра КЖК, состава кишечной микрофлоры и улучшению состояния больного.

Ключевые слова: бутират, запоры, инулин, синдром раздраженного кишечника, тримебутин

Specificities of intestinal motility and intestinal microflora in children with irritable bowel syndrome and constipation

S.V.Belmer¹, A.N.Akopyan¹, M.D.Ardatskaya², N.E.Shchigoleva³, V.A.Kalintseva⁴

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Educational and Scientific Medical Center, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

³Russian Paediatric Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

⁴N.F.Filatov Children's City Clinical Hospital No 13, Moscow, Russian Federation

The objective. Optimization of therapy for irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in children and enhancement of its effectiveness based on studying the specificities of the motility of the digestive organs and the composition of gut microflora.

Patients and methods. 98 children aged 4 to 18 years with IBS-C were examined, and a retrospective analysis of medical histories of 88 patients with IBS was also performed. The diagnosis was made in accordance with the Rome criteria III. The

motility of the gastrointestinal tract (GIT) was assessed with the use of peripheral electrogastroenterography (PEGEG), and the metabolic activity of gut flora – on the basis of examining the range of volatile short-chain fatty acids (SFA) in faeces by gas-liquid chromatography. In the group of patients consisting of 18 children with IBS-C, faecal calprotectin testing was performed by enzyme-linked immunoassay. Also, 19 patients with IBS-C underwent a hydrogen breath test with lactulose to reveal bacterial overgrowth syndrome (BOS). A complex therapy included trimebutine preparations (Trimedat, OAO Valenta Pharmaceutica, Russia) and a combined prebiotic Zacofalk (Dr.Falk Pharma, Germany), administered for 4 weeks in age-related doses. 56 children received combined therapy with both preparations, 18 – only Trimedat and 24 – only Zacofalk.

Results. A retrospective analysis of the course of IBS has shown that the appearance of the signs of GER was observed in 7 cases of IBS with diarrhoea (16%) and in 12 cases in IBS-C (26%). The signs of vegetovascular dystonia were found in all children. Neurotic reactions were noted in 31 children (35%). According to PEGEG, the mean values of the relative myocyte power (Pi/Ps) were significantly, as compared with norm, increased in the stomach (30.28 ± 1.07 , as compared with norm 22.41 ± 1.2 , $p < 0.05$) and decreased in the large intestine (48.57 ± 1.50 , as compared with norm 64.04 ± 3.01 , $p < 0.05$). The mean values of the activity of rhythm factor (Kritm) were significantly higher in the stomach (14.23 ± 2.79 , as compared with norm 4.85 ± 2.1 , $p < 0.05$), the duodenum (3.48 ± 0.68 , as compared with norm 0.9 ± 0.5 , $p < 0.05$) and the ileum (7.60 ± 1.60 , as compared with norm 4.99 ± 2.5), whereas a tendency to decrease was noted in the large intestine (21.34 ± 4.38 , as compared with norm 22.85 ± 9.8). In children with IBS-C we observed higher mean absolute total concentrations of SFA as compared with norm, and an increase of the mean levels of acetic, butyric and propionic acids, expressed with varied severity. We found BOS in all children with IBS-C. Examination of children for faecal calprotectin confirmed the presence of low-active inflammatory process. Against the background of therapy, a positive dynamics of clinical symptoms and normalization of the mean values of GIT motility and the faecal SFA range were observed. All the three schemes have shown their effectiveness, however, the combined therapy with Trimedat and Zacofalk has shown the best effect (though without statistically significant differences).

Conclusion. Based on the study, we can make a conclusion about a widespread character of disorders of GIT motility in IBS-C, which are accompanied by impaired intestinal microbiocenosis. The use of the prokinetic trimebutine and the prebiotic inulin with butyric acid result in normalization of SFA range, composition of gut flora and improvement of patients' health.

Key words: butyrate, constipation, inulin, irritable bowel syndrome, trimebutine

Нарушения моторики органов пищеварения функционального происхождения часто встречаются в педиатрической практике.

Несмотря на общее представление, нашедшее свое отражение и в Римском консенсусе, о функциональных нарушениях органов пищеварения (ФНОП) как заболеваниях с благоприятным течением, практический опыт показывает, что длительное их течение может осложняться развитием серьезной структурной патологии, а это может быть связано, в частности, с распространенным (генерализованным, системным) характером поражения органов пищеварения [1].

В научной литературе по данному аспекту ФНОП можно найти лишь разрозненные и немногочисленные работы. Так, по данным H.Piessevaux и соавт., при функциональной диспепсии (ФД) признаки гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) наблюдаются у 33,8% больных, а по данным J.Keohane и E.M.Quigley – у 70% больных [2, 3]. Частота симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) у больных ФД, по данным M.Corsetti и соавт., составляет 46% [4].

Целью настоящей работы явилась оптимизация терапии синдрома раздраженного кишечника с запорами (СРК-З) у детей и повышение ее эффективности на основании изучения особенностей моторики органов пищеварения и состава кишечной микрофлоры.

Пациенты и методы

Было обследовано 98 детей в возрасте от 4 до 18 лет с СРК-З, наблюдавшихся в отделении гастроэнтерологии

Для корреспонденции:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр., 117
Телефон: (495) 936-9474

Статья поступила 02.07.2014 г., принята к печати 29.09.2014 г.

Российской детской клинической больницы (Москва) и во II терапевтическом отделении ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова (Москва), а также проведен ретроспективный анализ историй болезней 88 пациентов с СРК, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (Москва). Диагноз ставился в соответствии с Римскими критериями III. Оценка моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проводилась с использованием периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), неинвазивным методом косвенной оценки двигательной функции ЖКТ, основанным на регистрации, фильтрации и спектральном анализе биопотенциалов, регистрируемых с поверхности тела человека. В своей работе мы использовали гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», Фрязино). Основными электрофизиологическими параметрами моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, получаемыми при проведении ПЭГЭГ, являются:

1) относительная электрическая активность (Pi/Ps) – процентный вклад каждого из отделов пищеварительного тракта в общий частотный спектр, вычисляемый в процентах и указывающий на мощность сокращений миоцитов каждого отдела ЖКТ;

2) коэффициент ритмичности (Kritm) – частотная характеристика, отражающая активность водителей ритма.

Также в работе была проведена оценка состояния метаболической активности микрофлоры кишечника, которая оценивалась на основании изучения спектра летучих короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле методом газожидкостного хроматографического анализа. КЖК являются одними из наиболее значимых метаболитов кишечной микрофлоры. К ним относятся монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода (уксусная, пропионовая, масляная/изомасляная, валериановая/изовалериановая, капроновая/изокапроновая), которые образуются в результате анаэробного метаболизма микроорганизмов в толстой кишке. Расчетными показателями являются анаэробный индекс (Ai), который

Таблица 1. Показатели Pi/Ps ($M \pm m, \%$) у детей с СРК-З до и после приема еды до и после лечения

Отдел ЖКТ	До лечения	Тр + Зак	Тр	Зак	Норма
Желудок					
до	30,28 ± 1,07*	22,8 ± 5,33	24,71 ± 2,44**	26,33 ± 3,28	22,41 ± 1,2
после еды	34,11 ± 1,33	41,65 ± 11,27	37,21 ± 3,12	33,12 ± 4,47	
ДПК					
до	3,41 ± 0,31	2,16 ± 0,72	2,23 ± 0,13	2,72 ± 0,33	2,1 ± 1,2
после еды	4,18 ± 1,19	3,58 ± 1,49	4,11 ± 1,1	3,92 ± 0,91	
Подвздошная кишка					
до	12,75 ± 0,62	8,49 ± 2,49	9,12 ± 2,34	10,31 ± 1,7	8,08 ± 4,01
после еды	13,44 ± 0,67	14,65 ± 4,58	15,71 ± 3,14	13,24 ± 6,7	
Толстая кишка					
до	48,57 ± 1,50*	64,56 ± 2,56**	56,45 ± 3,46**	53,78 ± 4,57*	64,04 ± 3,01
после еды	43,73 ± 1,55	112,25 ± 37,68	109,42 ± 12,87	97,86 ± 4,26	

Тр – лечение Тримедатом, Зак – лечение Закофальком; *различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой; **различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения; *различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с лечением Тр + Зак.

представляет собой отношение суммы концентраций восстановленных кислот (пропионовой и масляной) к концентрации уксусной кислоты, а также индекс изокилот (IsoCn) – отношение суммарной концентрации изокилот к концентрации КЖК с неразветвленной углеродной цепью. Изучение КЖК в кале обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении оценки состояния кишечного микробиоценоза (81% и 87% соответственно) по сравнению с традиционным бактериологическим исследованием кала (66% и 41% соответственно) и позволяет с новых позиций рассмотреть вопросы зубиоза и дисбактериоза кишечника [5, 6].

Группе пациентов из 18 детей с СРК-З иммуноферментным методом был проведен анализ кала на кальпротектин, который является маркером, позволяющим дифференцировать органические и функциональные кишечные заболевания. Было доказано, что уровень фекального кальпротектина напрямую коррелирует с гистологической картиной воспаления при ВЗК [7].

Также 19 пациентам с СРК-З был проведен водородный дыхательный тест с лактулозой на предмет выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Тест проводился по стандартной методике с использованием аппарата «Лактофан-2» (ОАО «АМА», Санкт-Петербург) [8].

В состав комплексной терапии были включены препараты тримебутин (Тримедат®, ОАО Валента Фармацевтика, Россия) и комбинированный пребиотик Закофальк (Dr.Falk Pharma,

Германия), которые назначались на 4 недели в возрастных дозировках. При этом 56 детей получали комбинированную терапию обоими препаратами, 18 – только Тримедатом и 24 – только Закофальком.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением параметрических и непараметрических методов с использованием программы Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ течения СРК у 88 детей, из которых СРК с диареей был диагностирован у 42 пациентов, СРК-З – у 46. Анализ данных показал, что появление тех или иных признаков заболевания в возрасте до 4 лет наблюдалось в большинстве случаев (78% – 69 детей), в то время как в возрасте 4–12 лет – у 22% больных (19 детей). Отягощенный аллергологический анамнез отмечался в 13 случаях СРК с диареей (31%) и в 11 случаях – при СРК-З (24%). Появление признаков ГЭР наблюдалось в 7 случаях СРК с диареей (16%) и в 12 случаях при СРК-З (26%). У всех детей были выявлены признаки вегетососудистой дистонии. У 31 ребенка (35%) отмечались невротические реакции.

Основными жалобами у детей, включенных в основную часть исследования, были задержка стула от 2 до 4 дней, боли в животе (оба симптома наблюдались у всех детей).

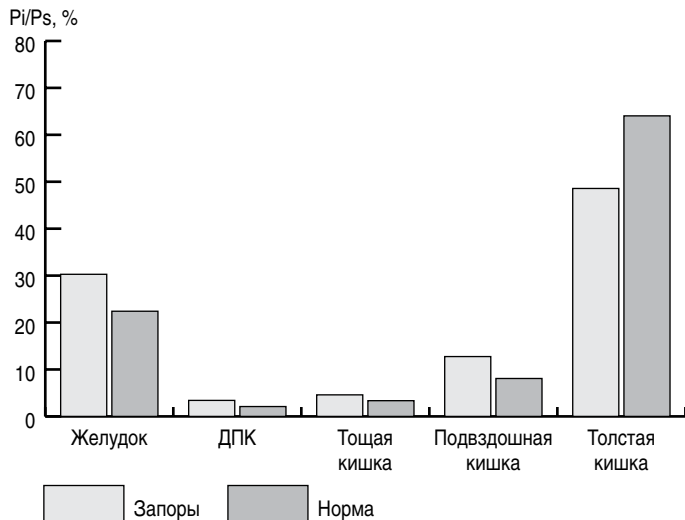


Рис. 1. Средние показатели Pi/Ps натощак у больных СРК-З.

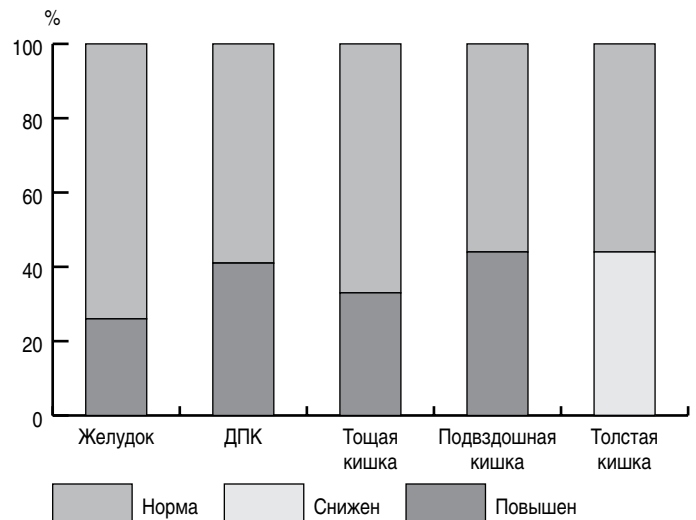


Рис. 2. Характер изменений показателя Pi/Ps в различных отделах ЖКТ при СРК-З.

Таблица 2. Показатели *Kritm* ($M \pm m$) у детей с СРК-3 до и после приема еды до и после лечения

Отдел ЖКТ	До лечения	Тр + Зак	Тр	Зак	Норма
Желудок					
до	14,23 ± 2,79*	4,46 ± 1,43**	6,32 ± 2,12**	8,14 ± 4,23	4,85 ± 2,1
после еды	18,25 ± 1,64	7,81 ± 2,64	11,24 ± 3,17	6,12 ± 2,26	
ДПК					
до	3,48 ± 0,68*	1,6 ± 0,29**	1,9 ± 0,12**	3,12 ± 0,56**	0,9 ± 0,5
после еды	4,55 ± 0,79	2,6 ± 0,54	4,45 ± 0,43	4,38 ± 0,87	
Подвздошная кишка					
до	7,60 ± 1,60	5,51 ± 1,76	5,56 ± 2,53	6,78 ± 2,44	4,99 ± 2,5
после еды	9,37 ± 0,94	9,83 ± 3,27	10,1 ± 2,65	9,73 ± 1,98	
Толстая кишка					
до	21,34 ± 4,38	26,64 ± 8,41	22,34 ± 5,67	25,56 ± 6,36	22,85 ± 9,8
после еды	24,48 ± 2,65	46,33 ± 18,29	48,34 ± 4,98	49,22 ± 3,45	

Тр – лечение Тримедатом, Зак – лечение Закофальком; *различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой; **различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения; *различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с лечением Тримедатом.

Идея распространенного характера ФНОП нашла свое подтверждение при анализе результатов ПЭГЭГ. Было установлено, что при СРК-3 нарушается электрическая активность не только нижних, но и верхних отделов ЖКТ.

Средние значения относительной мощности (Pi/Ps) достоверно, по сравнению с нормой, были повышены в желудке ($30,28 \pm 1,07$, по сравнению с нормой $22,41 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и снижены – в толстой кишке ($48,57 \pm 1,50$, по сравнению с нормой $64,04 \pm 3,01$, $p < 0,05$) (рис. 1, табл. 1). Характер распределения мощности по различным отделам ЖКТ представлен на рис. 2. Полученные данные указывают как на замедление моторики толстой кишки, так и усиление – верхних отделов ЖКТ.

Средние значения активности водителей ритма (*Kritm*) были изменены во всех отделах ЖКТ. При этом *Kritm* был достоверно повышен в желудке ($14,23 \pm 2,79$, по сравнению с нормой $4,85 \pm 2,1$, $p < 0,05$), двенадцатиперстной кишке ($3,48 \pm 0,68$, по сравнению с нормой $0,9 \pm 0,5$, $p < 0,05$) и подвздошной кишке ($7,60 \pm 1,60$, по сравнению с нормой $4,99 \pm 2,5$), в то время как в толстой кишке отмечалась тенденция к снижению ($21,34 \pm 4,38$, по сравнению с нормой $22,85 \pm 9,8$) (рис. 3, табл. 2). Структура изменений параметра *Kritm* отражена на рис. 4: в большинстве случаев повышалась активность водителей ритма в верхних отделах пищеварительного тракта и примерно в половине случаев снижалась в нижних. Характер изме-

нений данного показателя соответствует таковому Pi/Ps , что является вполне закономерным.

При анализе показателя $Pi/Pi + 1$, отражающего координацию активности соседних отделов ЖКТ, было выявлено нарушение этих взаимоотношений на уровне подвздошной/толстой кишки ($0,31 \pm 0,06$, по сравнению с нормой $0,13 \pm 0,08$, $p < 0,05$). Эти изменения указывают на преобладание моторной активности подвздошной кишки над активностью толстой кишки. Прием пищи при этом приводил к повышению данного показателя для подвздошной кишки, т.е. преобладанию стимуляции активности подвздошной кишки над таковой толстой.

Прием пищи в нормальных условиях стимулирует моторику ЖКТ, а нормальные значения постпрандиального нарастания рассматриваемых показателей составляют увеличение в 1,5–2,0 раза. Важно отметить, что практически во всех случаях увеличение значений рассматриваемых параметров было ниже нормы (табл. 1), что указывает на гипомоторный характер нарушений.

Таким образом, характер изменений показателей ПЭГЭГ при СРК-3 указывает, что на фоне гипомоторики толстой кишки наблюдается вовлечение в патологический процесс всех отделов пищеварительного тракта.

В ходе исследования были выявлены также существенные изменения микробиоценоза кишечника.

При СРК-3 у детей наблюдалось повышение средней абсолютной суммарной концентрации КЖК по сравнению с

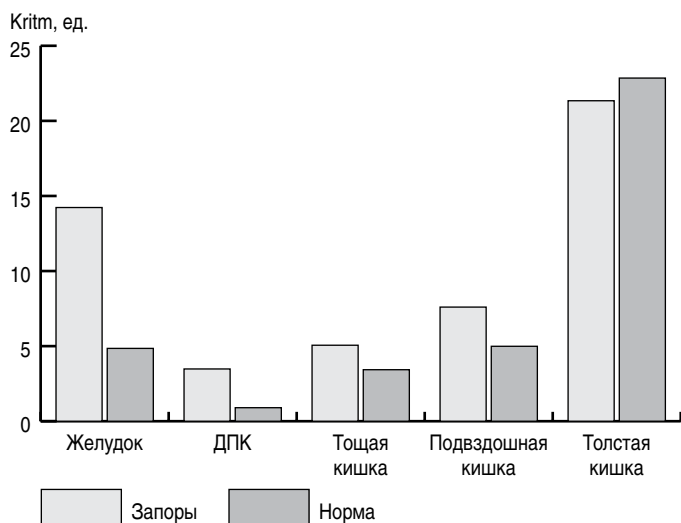
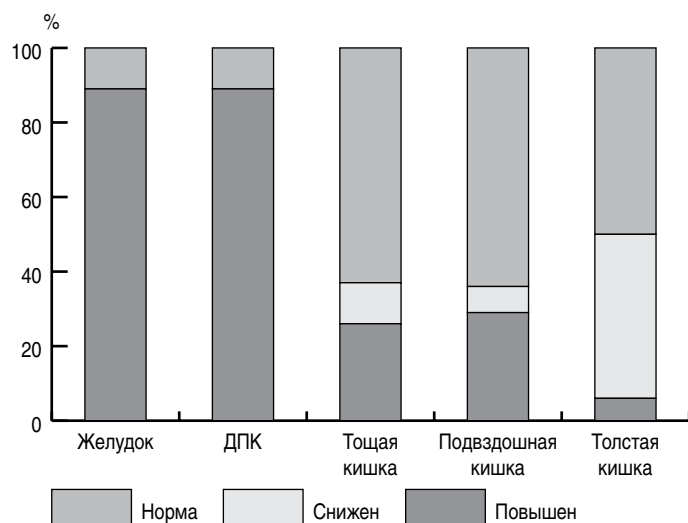
Рис. 3. Показатели *Kritm* натощак у больных СРК-3.Рис. 4. Структура изменений показателя *Kritm* в различных отделах ЖКТ СРК-3.

Таблица 3. Показатели КЖК у детей с СРК-З до и после лечения, мг/г

	C2		C3		C4	
	до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после
Тр + Зак	1,50 ± 0,27	0,78 ± 0,11***	0,56 ± 0,20	0,27 ± 0,01*	0,57 ± 0,25	0,23 ± 0,09
Тр		1,12 ± 0,05**		0,46 ± 0,04		0,45 ± 0,27
Зак		0,89 ± 0,04***		0,38 ± 0,09		0,39 ± 0,05
Норма	0,63 ± 0,01*		0,18 ± 0,01		0,17 ± 0,01	

Тр – лечение Тримедатом, Зак – лечение Закофальком, C2 – уксусная кислота, C3 – масляная кислота, C4 – пропионовая кислота; *различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с лечением Тримедатом; **различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ***различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения.

нормой, увеличение средних уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, выраженные в различной степени (табл. 3, 4).

Как известно, уксусная кислота является одним из основных продуктов жизнедеятельности индигенной микрофлоры, и ее уменьшение может указывать на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий. По нашим данным, в толстой кишке происходит повышение продукции уксусной кислоты, что говорит о сохранении метаболической активности бифидо- и лактобактерий. Однако увеличение доли пропионовой и масляной кислот свидетельствует о повышении функциональной активности строгих анаэробов (бактероидов, зубактерий, фузобактерий, копрококков и др.) и о снижении утилизации данных кислот колоноцитами и другими видами микрофлоры. На это же указывают и значения анаэробного индекса (АИ), смещенного в область резко отрицательных значений. Возможно, что высокий уровень уксусной кислоты связан с тем, что в нашей работе практически никто из пациентов не получал антибактериальные препараты в период госпитализации, в то время как в большинстве работ, касающихся изучения спектра летучих кислот, пациенты получали антибиотики, что в той или иной степени снижало активность индигенной микрофлоры.

В нашей работе был отмечен параллелизм между указанными изменениями спектра КЖК, ПЭГЭГ и клиническими проявлениями у обследованных детей. Нами была выявлена достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между значениями коэффициентов ритмичности в желудке и толстой кишке с содержанием уксусной кислоты в стуле ($R = +0,763$ и $R = +0,744$ соответственно), особенно выраженная после приема пищи, а также отрицательная связь между значениями относительной мощности в толстой кишке и содержанием масляной кислоты в стуле ($R = -0,791$).

Изменения кишечного микробиоценоза при запорах могут быть следствием нарушений моторики, но также ле-

Таблица 4. Расчетные показатели КЖК у детей с СРК-З до и после лечения

	isoCn		Ai	
	до лечения	после	до лечения	после
Тр + Зак	0,29 ± 0,19	0,12 ± 0,07	-0,65 ± 0,19	-0,58 ± 0,11
Зак	0,31 ± 0,21	0,20 ± 0,06	-0,7 ± 0,20	-0,59 ± 0,58
Норма	0,05 ± 0,015		-0,57 ± 0,10	

Тр – лечение Тримедатом, Зак – лечение Закофальком, isoCn – индекс изокислот, Ai – анаэробный индекс

жать в основе заболевания. Микроорганизмы толстой кишки через контролируемое ими воспаление низкой активности (Low-grade mucosal inflammation в англоязычной литературе) в слизистой оболочке кишки регулируют порог чувствительности висцеральных рецепторов, а чувствительность последних является ключевым фактором развития СРК.

Увеличение числа тучных клеток у больных СРК в тонкой и толстой кишке было выявлено во многих исследованиях, а в одном из них было показано также повышение степени их дегрануляции [9, 10]. Тучные клетки, тесно соприкасаясь с нервными окончаниями, могут взаимодействовать с ними мембранными образованиями, причем медиаторы тучных клеток (гистамин, триптаза, простагландины и др.) могут влиять на моторику желудочно-кишечного тракта [11]. Данное воспаление таким образом определяет висцеральную чувствительность, важный субстрат СРК [12]. В подтверждение этой идеи, в ряде исследований была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки и характером клинических проявлений, а также с характером психоэмоциональных нарушений [9, 10].

Следовательно, нарушения моторики кишечника и изменения состава кишечной микрофлоры – два взаимосвязанных и взаимопределяющих ключевых звена развития СРК. Это положение подтверждается результатами настоящего исследования.

Кроме того, по результатам проведенного в нашем исследовании дыхательного теста с лактулозой у всех детей с СРК-3 нами был выявлен СИБР различной степени. Данные водородного теста еще раз указывают на тесную взаимосвязь между состоянием моторики ЖКТ и микробиоценоза. И, наконец, при исследовании уровня фекального кальпротектина у детей с запорами было подтверждено наличие воспалительного процесса низкой активности, хотя ни в одном случае достоверных признаков колита не было выявлено. Среднее значение данного показателя составило $47,10 \pm 18,43$ мкг/г (норма – 0–50 мкг/г), а максимальное значение – 87,87 мкг/г, что попадает в зону сомнительных значений.

Можно утверждать, что при СРК замыкается патогенетический порочный круг, связывающий нарушения моторики и кишечный дисбиоз.

Исходя из представленной выше концепции развития СРК, помимо коррекции психоэмоционального и вегетативного статусов согласно рекомендациям невропатолога или психотерапевта, больные с СРК-3 в составе базисной терапии получали тримебутин (Тримедат® 100 мг №10) в возрастных дозировках и комплексный пребиотик, в состав которого входят инулин и масляная кислота (Закофальк).

Тримебутин (Тримедат®, ОАО Валента Фармацевтика, Россия) является агонистом периферических опиатных рецепторов трех основных типов (μ , δ , κ), расположенных на гладкомышечных клетках на всем протяжении ЖКТ. Результатом этого является модулирующий эффект тримебутина на моторику пищеварительной системы. Кроме того, он влияет на висцеральную чувствительность органов пищеварения, оказывая умеренное анальгетическое действие, в т.ч. и при СРК. В основе этого эффекта лежит влияние препарата на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификации оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления [13, 14]. Тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, повышая секрецию мотилина и снижая уровень гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида, инсулина и вазоактивного кишечного пептида [15]. Благодаря действию на различные типы опиатных рецепторов тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, снижая ее в случае повышения, и наоборот, в связи с чем может применяться при всех формах СРК. По данным J.C.Schang и соавт., через один месяц терапии тримебутином в дозе 300 мг/сут *per os* частота стула увеличилась у 86% пациентов с СРК-3 [16]. При СРК с диареей тримебутин устраняет повышенную моторику кишечника, снижает висцеральную гиперчувствительность, оказывает спазмолитический эффект [17].

Накоплен значительный опыт применения тримебутина в педиатрической практике. Так, в открытом исследовании C.Dupont и соавт. был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями моторики ЖКТ [18].

Тримебутин выпускается в форме таблеток по 200 мг с одной риской и 100 мг с двумя рисками. *Детям в возрасте до 6 мес препарат назначается по 12,5 мг 2–3 раза в сутки, в возрасте от 6 мес. до 1 года – по 25 мг 2 раза в сутки, в возрасте 1–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, в возрасте с 5*

до 12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, старше 12 лет и взрослым: по 200 мг 3 раза в сутки.

Инулин с химической точки зрения относится к группе соединений, именуемых фруктанами, представляющих собой линейные полимеры фруктозы со степенью полимеризации более 10. Инулин содержится во многих растениях, в т.ч. в клубнях и корнях артишоков и одуванчиков, в топинамбуре, чесноке, луке, злаках, фруктах. Промышленным источником инулина является корень цикория. Пребиотический эффект инулина связан с тем, что β -связь молекул фруктанов не расщепляется α -глюкозидазами тонкой кишки, в результате чего они достигают толстой кишки, где утилизируются микроорганизмами, в т.ч. бифидобактериями [19].

Биологические эффекты инулина многообразны и связаны как со стимуляцией нормальной кишечной микрофлоры, так и с прямым влиянием на биохимические процессы в кишечнике. Инулин повышает всасывание кальция и магния в толстой кишке, снижает уровень триглицеридов в крови, модулирует секрецию инсулина.

Одним из механизмов, обуславливающих как перечисленные, так и многие другие эффекты, является усиление продукции бутирата кишечной микрофлорой.

Масляная кислота – одна из КЖК и один из основных продуктов бактериального метаболизма. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты как результат микробного метаболизма в толстой кишке достигает 5 г/день [20]. Масляная кислота является важнейшим энергетическим источником для колоноцитов, но также принимает участие во многих других процессах макроорганизма, в том числе в регуляции кишечной моторики. Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, а полезные представители других групп бактерий – зубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии [21]. Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов слепая и восходящая ободочная кишка являются участками самого интенсивного бактериального метаболизма, и здесь образуется максимальная концентрация КЖК, хотя количество бактерий здесь ниже, чем в дистальных отделах [22].

Большинство про- и пребиотиков действуют в проксимальном отделе толстой кишки. И только медленно ферментируемые пребиотики (с большей длиной цепи и разветвленные) способны оказывать частичный эффект на дистальные отделы толстой кишки. С другой стороны, дистальных отделов толстой кишки могут достичь средства в специальной лекарственной форме, например, инулин и масляная кислота в составе Закофалька.

Закофальк (Dr.Falk Pharma, Германия) представляет собой комбинированный пребиотик, в состав которого входят инулин и масляная кислота (в виде бутирата кальция). Особенностью Закофалька является его лекарственная форма на основе полимерной мультиматриксной системы

Таблица 5. **Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %) при ректальном введении бутирата (по данным [25])**

Параметр	При давлении 4 мм рт. ст.		При давлении 67 мм рт. ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
Боль	-23,9%	-42,1%	-23,8%	-42,0%
Дискомфорт	-44,2%	-69,0%	-1,9%	-5,2%

(NMX™), обеспечивающей постепенное высвобождение действующего начала на протяжении толстой кишки в течение 24 ч [23]. Назначают *Закофальк* детям старше 12 лет *внутри до еды, не разжевывая по 3–4 табл. в день. Длительность приема не менее 30 дней.*

Масляная кислота в составе *Закофалька* участвует в регуляции и нормализации процессов энергетического снабжения колоноцитов, синтеза липидов мембран, защитного барьера и проницаемости слизистой оболочки толстой кишки, подавления окислительного стресса, воспаления, колоректального канцерогенеза, восстановления водно-электролитного баланса [24]. В последнее время появились данные о влиянии масляной кислоты на висцеральную чувствительность, что еще больше расширяет возможности ее применения у пациентов в СРК. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin с соавт. изучали эффект ректального введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев [25]. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима – три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечено, что введение бутирата имело дозозависимый эффект, чем выше была доза бутирата, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (табл. 5). В настоящее время применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Евросоюзе.

Таким образом, совокупное действие обоих компонентов приводит к нормализации кишечной микрофлоры, ее метаболизма, висцеральной чувствительности и состояния слизистой оболочки толстой кишки. Показана эффективность *Закофалька* при СРК у взрослых [26, 27].

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика клинических симптомов. У пациентов с СРК-3 отмечалась в большинстве случаев нормализация частоты и консистенции стула обычно к концу курса лечения. Среди детей, получавших только *Тримедат*®, улучшение стула наблюдалось у всех детей, а полная нормализация – у 15 из 18, боли в животе полностью купировались у 17 из 18 детей. Среди детей, получавших только *Закофальк*, улучшение стула наблюдалось также у всех детей, а полная нормализация у 19 из 24, боли в животе полностью купировались у 20 из 24 детей. Среди детей, получавших *Тримедат*® и *Закофальк*, улучшение стула наблюдалось у всех детей, а полная нормализация у 49 из 56, боли в животе полностью купировались у 48 из 56 детей.

На фоне проводимого лечения препаратом тримебутина происходила нормализация средних значений параметров моторики ЖКТ (табл. 1, 2). Все три схемы показали свою эффективность: изучаемые показатели стремились к нормальным значениям (достоверно отличались от исходных) и после завершения курса лечения достоверно не отличались от нормальных значений. В то же время наибольшей эф-

фективностью (хотя и без статистически значимых различий) обладала комбинированная терапия *Тримедатом*® и *Закофальком*. Но и схемы с монотерапией были весьма эффективны, а лечение *Тримедатом*® в большей степени корригировало моторику, по сравнению с *Закофальком*. При этом в большей степени эффект лечения проявился в отношении моторики желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки. Эта закономерность относилась и к показателям относительной мощности, и к коэффициенту ритмичности. Следует отметить, что практически во всех случаях значения показателей после лечения статистически не отличались от нормы. Также обращает внимание не только приближение к норме базальных показателей, но и восстановление постпрандиальной реакции.

Что касается метаболической активности кишечной микрофлоры, тенденция к нормализации также наблюдалась

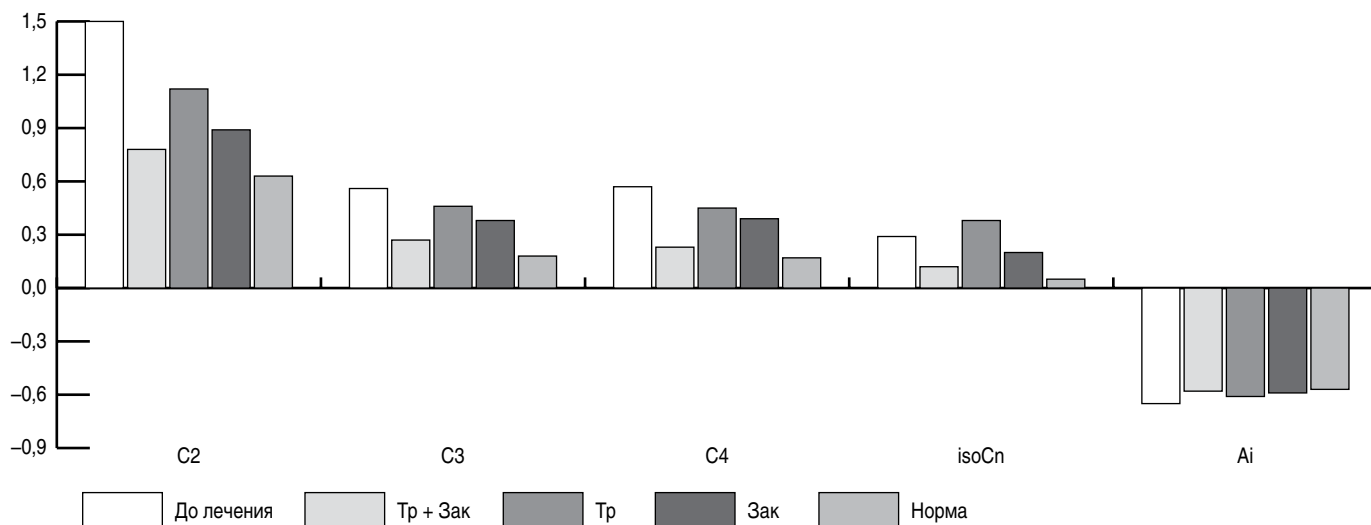


Рис. 5. Динамика показателей спектра КЖК на фоне проводимого лечения у детей с СРК-3. Тр – лечение Тримедатом, Зак – лечение Закофальком, C2 – уксусная кислота (мг/г), C3 – масляная кислота (мг/г), C4 – пропионовая кислота (мг/г), isoCn – индекс изокислот (ед.), Ai – анаэробный индекс (ед.).

на фоне проводимой терапии. Как и в случае параметров кишечной моторики, наиболее эффективной оказалась комбинированная схема терапии при высокой эффективности применения отдельных препаратов (рис. 5). Во всех случаях наблюдалась направленность к нормализации показателей продукции КЖК. В отличие от результатов исследования моторики, на метаболическую активность кишечной микрофлоры Закофальк оказывал большее воздействие, чем Тримедат®, что является вполне закономерным. Следует отметить, что различия эффективности были не всегда статистически достоверными, хотя общая тенденция прослеживается однозначно. Также важно иметь в виду, что Закофальк разрешен к применению только у детей старше 12 лет.

Наши наблюдения подтверждают тесную взаимосвязь состояния кишечного микробиоценоза и моторики, причем связь обоюдно направленную. Наибольшего эффекта от проводимой терапии можно добиться при проведении комбинированной терапии, воздействуя на оба звена, но и парциальная терапия показала высокую эффективность.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о распространенном характере нарушений моторики ЖКТ при СРК-3. Показано, что при этом заболевании нарушается не только моторика толстой кишки, но и верхних отделов пищеварительного тракта. Кроме того, при развитии заболевания замыкается патогенетический порочный круг, связывающий изменения моторики толстой кишки и нарушения кишечного микробиоценоза, возможно, через развитие в стенке кишки воспаления низкой активности. В результате генерализованного нарушения моторики происходит также формирование синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Исходя из полученных данных, лечение СРК-3 у детей целесообразно проводить прокинетики, действующими на протяжении всего ЖКТ, и пребиотиками. Как Тримедат®, так и Закофальк показали свою высокую эффективность при монотерапии, однако более выраженный эффект достигается при их комбинированном назначении.

Таким образом, применение как прокинетики тримебутина, так и пребиотика инулина с масляной кислотой приводят

к нормализации моторики ЖКТ, спектра КЖК, состава кишечной микрофлоры и улучшению состояния больного.

Литература

1. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A, Drossman (Editor). Degnon Associates. Inc.; 3rd edition. 2006.
2. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:378-88.
3. Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *Med Gen Med.* 2007;9:31.
4. Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B, Janssens J, Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1152-9.
5. Ардатская МД. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. М., 2003.
6. Ерофеев НП, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб., 2012.
7. Кучеренко АГ, Потапов АС, Цимбалова ЕГ, Татьяна ОФ, Намазова-Баранова ЛС. Возможности кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2009;(1):42-8.
8. Корниенко ЕА, Дмитриенко МА, Никулин ЮА, Филюшкина ЕИ, Филюшкин ИП. Применение медицинской техники при функциональной диагностике в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие. СПб., 2006.
9. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:392-400.
10. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1689-1694.
11. Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y, et al. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology.* 2002;123:1554-64.
12. Spiller RC. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009;27(1):48-54.

13. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(4):330-6.
14. Roman FJ, Lanet S, Hamon J. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391-7.
15. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225-46.
16. Schang JC, Muller J, Rico E, Grenier JF. Accelerator effects of Debridat (trimebutine) on duodenal transit. *Med Chir Dig*. 1982;11(5):371-4.
17. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193-7.
18. Dupont C. Effect du Trimebutine dans les colopathies fonctionnelles de l'enfant. *Medicine Enfance*. 1982;2:6.
19. Roberfroid M, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2000;40(6):461-80.
20. Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*. NY: Plenum Press, 1977:123-34.
21. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*. 1998;80(1):147-71.
22. Macfarlane GT, et al. *FEMS Microbiology Ecology*. 1992;101:81-8.
23. Spina L. Butyric acid: pharmacological aspects and routes of administration. *Digestive and Liver Disease*. 2007;1:7-11.
24. Hamer HM. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:104-19.
25. Vahoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(9):952-76.
26. Scarpellini E. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2007;1:19-22.
27. Tarnowski W, et al. Outcome of treatment with butyric acid In irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterol Prakt*. 2011;1:43-8.
- dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:392-400.
10. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:689-1694.
11. Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y, et al. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology*. 2002;123:1554-64.
12. Spiller RC. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27(1):48-54.
13. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(4):330-6.
14. Roman FJ, Lanet S, Hamon J. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391-7.
15. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225-46.
16. Schang JC, Muller J, Rico E, Grenier JF. Accelerator effects of Debridat (trimebutine) on duodenal transit. *Med Chir Dig*. 1982;11(5):371-4.
17. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193-7.
18. Dupont C. Effect du Trimebutine dans les colopathies fonctionnelles de l'enfant. *Medicine Enfance*. 1982;2:6.
19. Roberfroid M, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2000;40(6):461-80.
20. Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*. NY: Plenum Press, 1977:123-34.
21. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*. 1998;80(1):147-71.
22. Macfarlane GT, et al. *FEMS Microbiology Ecology*. 1992;101:81-8.
23. Spina L. Butyric acid: pharmacological aspects and routes of administration. *Digestive and Liver Disease*. 2007;1:7-11.
24. Hamer HM. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:104-19.
25. Vahoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(9):952-76.
26. Scarpellini E. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2007;1:19-22.
27. Tarnowski W, et al. Outcome of treatment with butyric acid In irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterol Prakt*. 2011;1:43-8.

References

1. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A, Drossman (Editor). Degnon Associates. Inc.; 3rd edition. 2006.
2. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:378-88.
3. Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *Med Gen Med*. 2007;9:31.
4. Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B, Janssens J, Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1152-9.
5. Ardatskaya MD. *Klinicheskoye znacheniyе korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludочно-kishechnogo trakta*. Moscow, 2003. (In Russian).
6. Yerofeyev NP, Radchenko VG, Seliverstov PV. *Klinicheskaya fiziologiya i tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii*. Saint Petersburg, 2012. (In Russian).
7. Kucherenko AG, Potapov AS, Tsimbalova YeG, Tatyana OF, Namazova-Baranova LS. *Vozmozhnosti kalprotektina v diagnostike vospalitelnykh zabolevaniy kishchnika u detey. Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2009;(1):42-8. (In Russian).
8. Korniyenko YeA, Dmitriyenko MA, Nikulin YuA, Filyushkina YeI, Filyushkin IP. *Primeneniye meditsinskoy tekhniki pri funktsionalnoy diagnostike v gastroenterologii. Uchebno-metodicheskoye posobiye*. Saint Petersburg, 2006. (In Russian).
9. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Mucosal immune ativat ion in irritable bowel syndrome: gender-

Информация о соавторах:

Акопян Айарпи Нориковна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 103001, Москва ул. Садово-Кудринская, 15
Телефон: (499) 254-2583

Ардатская Мария Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21
Телефон: (499) 146-8135

Щиголева Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы
Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр., 117
Телефон: (495) 936-9474

Калинцева Валентина Алексеевна, заведующая II терапевтическим отделением детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова
Адрес: 103001, Москва ул. Садово-Кудринская, 15
Телефон: (499) 254-8788