

С.В. Бельмер<sup>1</sup>, М.Н. Абузин<sup>1</sup>, Е.К. Донюш<sup>1,2</sup>, О.В. Малкова<sup>1</sup>, З.А. Кондрашова<sup>2</sup>,  
Н.Г. Боярчук<sup>2</sup>, М.Д. Аргатская<sup>3</sup>

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ МОТОРИКА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ОСП Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>3</sup>Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, г. Москва, РФ



Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – часто встречающееся в практике педиатра заболевание, нередко сопровождающееся различными гастроинтестинальными нарушениями, характер которых так же, как и пути коррекции пока недостаточно разработаны. Цель исследования: изучить характер нарушений моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с хронической ИТП, определить механизмы их развития и пути коррекции. Материалы и методы исследования: исследование проводилось на базе ОСП РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва – отделение дневного стационара (ДС) гематологического и онкологического профиля (зав. отделением – к.м.н. Е.К. Донюш). На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезней 94 детей с хронической ИТП, не вошедших в дальнейшее проспективное исследование. На следующем этапе в проспективное исследование в основную группу были включены 25 детей с хронической ИТП (средний возраст  $9,01 \pm 0,48$  лет, 7–17 лет), 13 мальчиков и 12 девочек, находившихся в отделении ДС РДКБ. В группу сравнения для проспективного исследования были включены 19 детей с хронической ИТП, сопоставимых по полу и возрасту с детьми основной группой, не получавшие тримебутин в составе терапии. Дети были обследованы повторно через 4 недели, а также через 1 год. Все дети были резистентны к терапии глюкокортикоидами. На момент обследования дети получали терапию препаратами агонистов рецепторов тромбопоэтина или малые дозы интерферона альфа-2b в возрастных дозировках. С целью коррекции нарушений моторики ЖКТ детям назначали тримебутин в возрастной дозировке на 4 недели. Специальные методы исследования включали оценку моторики ЖКТ методом периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), оценку метаболической активности кишечной микрофлоры на основании исследования спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в стуле и определение уровня грелина в крови. Результаты: как при ретроспективном анализе, так и при проспективном исследовании среди жалоб гастроэнтерологического профиля у детей с ИТП чаще всего наблюдались боли в животе. У 2 детей отмечались признаки абсолютной экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Наблюдались нарушения электрической активности кишечника по данным ПЭГЭГ: повышение активности водителей ритма, мощности миоцитов во всех отделах, кроме толстой кишки натошак. Также наблюдались повышение средней суммарной концентрации КЦЖК по сравнению с нормой, увеличение концентрации уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот. На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалась положительная динамика: уменьшились частота жалоб, выраженность повышения относительной мощности миоцитов толстой кишки, а также снижение ее в двенадцатиперстной кишке. Значительно улучшились показатели спектра КЦЖК в стуле. Выводы: 1. У детей с хронической ИТП наблюдается широкий спектр жалоб гастроэнтерологического профиля, включая боли в животе, отрыжку, изжогу, нарушения стула. 2. У детей с хронической ИТП выявлены нарушения моторики ЖКТ, которые частично нормализуются при назначении тримебутина. 3. Изменения метаболической активности кишечного микробиоценоза связаны с нарушением моторики ЖКТ и на фоне терапии тримебутином наблюдалась частичная поло-

### Контактная информация:

Абузин Михаил Николаевич – аспирант каф. госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117513, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117  
Тел.: (499) 254-25-83, E-mail: mdabuzinmn@yandex.ru  
Статья поступила 10.09.19, принята к печати 20.11.19.

### Contact Information:

Abuzin Mikhail Nikolaevich – postgraduate student of the Hospital Pediatrics Department № 2, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 117513, Moscow, Leninsky Prospect, 117  
Tel.: (499) 254-25-83, E-mail: mdabuzinmn@yandex.ru  
Received on Sep. 10, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

жительная динамика изученных показателей. 4. У небольшого числа детей с ИТП наблюдается экзокринная недостаточность ПЖ, требующая введения в терапию этих детей препаратов панкреатина.

**Ключевые слова:** хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, кишечная моторика, тримебутин, эластаза-1, короткоцепочечные жирные кислоты, кишечная микрофлора, дети.

**Цит.:** С.В. Бельмер, М.Н. Абузин, Е.К. Донюш, О.В. Малкова, З.А. Кондрашова, Н.Г. Боярчук, М.Д. Ардатская. Гастроинтестинальная моторика у детей с хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 23–30.

S.V. Belmer<sup>1</sup>, M.N. Abuzin<sup>1</sup>, E.K. Donyush<sup>1,2</sup>, O.V. Malkova<sup>1</sup>, Z.A. Kondrashova<sup>2</sup>, N.G. Boyarchuk<sup>2</sup>, M.D. Ardatskaya<sup>3</sup>

## GASTROINTESTINAL MOTILITY IN CHILDREN WITH CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>3</sup>Educational Scientific Medical Center, administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a disease often encountered in pediatrician's practice, often accompanied by various gastrointestinal disorders, the nature of which, as well as the correction paths, is not yet sufficiently developed. Objective of the research: to study the nature of gastrointestinal tract (GIT) motility disorders in children with chronic ITP, to determine the mechanisms of their development and ways of correction. Materials and methods: the study was conducted on the basis of Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow – Day Hospital (DH) Department of hematological and oncological profile (head of the department – candidate of Med. Sci. E.K. Donyush). At the first stage of the study, a retrospective analysis of case histories of 94 children with chronic ITP who were not included in a further prospective study was performed. At the next stage, in a prospective study, the main group included 25 children with chronic ITP (mean age 9,01±0,48 years, 7–17 years), 13 boys and 12 girls who were in the department of the Children's Clinical Hospital. The comparison group for a prospective study included 19 children with chronic ITP, comparable in gender and age to children in the main group who did not receive trimebutin as part of therapy. Children were examined again after 4 weeks and after 1 year. All children were resistant to glucocorticoid therapy. At the time of the examination, children were receiving therapy with thrombopoietin receptor agonist drugs or small doses of interferon alfa-2b in age dosages. In order to correct gastrointestinal motility disorders, children were prescribed trimebutin at an age dosage for 4 weeks. Special research methods included the assessment of gastrointestinal motility by peripheral electrogastroenterography (PEGEG), the assessment of the intestinal microflora metabolic activity based on the study of the spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) in feces, and determination of ghrelin level in blood. Results: both in a retrospective analysis and in a prospective study among complaints of a gastroenterological profile in children with ITP, abdominal pain was most often observed. Two children showed signs of absolute exocrine pancreatic insufficiency. There were disorders in intestine electrical activity according to PEGEG: increased activity of pacemakers, myocytes intensity in all intestine except the colon on an empty stomach. There was also an increase in the average total concentration of SCFA compared with the norm, an increase in the concentration of acetic, propionic, butyric, and valerianic acids. Against the background of the comprehensive treatment, a positive trend was observed: the frequency of complaints decreased, the severity of the increase in relative colon myocytes intensity as well as its decrease in the duodenum. Indicators of SCFA spectrum in feces significantly improved. Conclusions: 1. In children with chronic ITP, a wide range of gastroenterological complaints are observed, including abdominal pain, belching, heartburn, defecation disorders. 2. In children with chronic ITP, gastrointestinal motility disorders were detected, which are partially normalized by trimebutin. 3. Changes in the metabolic activity of intestinal microbiocenosis are associated with impaired gastrointestinal motility, and partial positive dynamics of the studied parameters was observed during therapy with trimebutin. 4. In a small number of children with ITP, exocrine pancreatic insufficiency is observed, requiring the introduction of pancreatin preparations into the therapy of these children.

**Keywords:** chronic immune thrombocytopenic purpura, duodenum, colon, intestinal motility, trimebutin, elastase-1, short chain fatty acids, intestinal microflora, children.

**Quote:** S.V. Belmer, M.N. Abuzin, E.K. Donyush, O.V. Malkova, Z.A. Kondrashova, N.G. Boyarchuk, M.D. Ardatskaya. Gastrointestinal motility in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 23–30.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является наиболее распространенным и известным заболеванием в группе тромбоцитопений, составляющим не менее 40% всех геморрагических синдромов в практике педиатра-гематолога [1]. ИТП представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией с числом тромбоцитов (Тр) менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , обусловленное повышенным разрушением Тр под действием антител к структурам мембраны Тр и их предшественников мегакариоцитов, неадекватной продукцией Тр в костном мозге.

В последние годы с появлением качественно новых методов оценки гемостаза и иммунной системы интерес к этой группе заболеваний возрос. Однако многие вопросы, связанные с изучением заболеваемости, этиопатогенетических механизмов развития, особенностей клинического течения патологического процесса в рамках возрастного подхода, на сегодняшний день остаются недостаточно раскрытыми [2].

Частота развития ИТП у детей составляет 4–5,3 на 100 000 в год, в Российской Федерации – 5 на 100 000 в год населения без заметных различий среди мальчиков и девочек младшего возраста [3].

По данным литературы, практически значимой является тромбоцитопения при числе Тр менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ . При первичном ее выявлении ребенок подлежит полному диагностическому обследованию. Характерные клинические проявления в виде повышенной склонности к внутрикожным кровоизлияниям, десневым, носовым, маточным кровотечениям появляются при снижении числа Тр менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Опасной для жизни является тромбоцитопения при числе Тр менее  $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$ , которая может сопровождаться желудочно-кишечными, почечными кровотечениями [4, 5].

При появлении жалоб на боли в животе, кровотечение, тошноту, рвоту, нарушение функции кишечника, подозрении на инфекционный процесс пациентам бывает показано проведение эндоскопических манипуляций – эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), часто с биопсией пораженных участков слизистой оболочки (СО). На основании клинических рекомендаций американского общества гастроэнтерологов и эндоскопистов для выполнения инвазивных методов диагностики требуется наличие числа Тр в общем анализе крови более  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  – для диагностической эндоскопии и более  $80 \cdot 10^9/\text{л}$  – для ее проведения с биопсией СО [6].

Однако у больных с повышенным разрушением Тр при ИТП необходимо отложить исследование до повышения их числа с помощью специфической терапии. Если это невозможно, необходимо поддерживать количество Тр на уровне не менее  $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$  на момент исследования с помощью трансфузии тромбоцитной массы [7–9].

Риск побочных явлений возрастает с возрастом и при наличии заболеваний ЖКТ в анамнезе, что требует соответствующей терапии до назначения глюкокортикостероидов (ГКС) [9].

Гастроэнтерологические осложнения системной ГКС-терапии являются серьезным побочным эффектом. Осложнения могут проявляться болями в эпигастальной области и диспепсией, но нередко имеют длительное мало- или бессимптомное течение, манифестируя кровотечением или перфорацией. Механизм развития гастроэнтерологических осложнений применения ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты, снижении синтеза слизи и торможении регенерации эпителия. Профилактика гастроэнтерологических осложнений у больных с язвенным анамнезом или предрасположенных к этому заболеванию заключается в назначении антисекреторных средств [10].

С целью углубленного изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития гастроэнтерологических осложнений при ИТП, связанных с основным заболеванием и/или с развитием побочных действий после приема ГКС у детей и подростков, целесообразно изучение моторной функции ЖКТ, которая может быть проанализирована с использованием современных методов исследования, в частности, периферической электроэнтерогастрографии (ПЭГЭГ). В то же время отсутствуют исследования, изучающие нарушение кишечной микробиоты при ИТП, включая ее метаболическую активность, в то время как это имеет большое значение для оценки выраженности и поиска путей коррекции гастроинтестинальных расстройств. Не оценивалась у детей с ИТП связь между нарушениями моторики ЖКТ, состоянием кишечного микробиоценоза, активностью иммунного процесса и уровня Тр при ИТП. Перечисленные выше аспекты определяют направление исследований в области изучения гастроэнтерологических проявлений ИТП у детей, подростков и целесообразность проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить характер нарушений моторики ЖКТ у детей с хронической ИТП, определить механизмы их развития и пути коррекции.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ОСП РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (РДКБ), г. Москва, в отделении дневного стационара (ДС) гематологического и онкологического профиля РДКБ (зав. отделением – к.м.н. Е.К. Донюш) с 2015 по 2019 гг.

На первом этапе настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезней 94 детей с хронической ИТП, госпитализированных в ДС гематологического и онкологического профиля РДКБ с 2014 по 2016 гг., не вошедших в дальнейшее проспективное исследование.

дование. У всех детей оценивали жалобы со стороны органов пищеварения, а также результаты общепринятых клинко-инструментальных методов исследования для ИТП.

На следующем этапе проведено проспективное исследование, в которое вошли 2 группы пациентов. В основную группу были включены 25 детей с хронической ИТП, резистентных к ГКС-терапии (средний возраст  $9,01 \pm 0,48$  лет, 7–17 лет), 13 мальчиков и 12 девочек, находившихся под наблюдением в отделении ДС гематологического и онкологического профиля РДКБ.

В группу сравнения для проспективного исследования вошли 19 детей с хронической ИТП, сопоставимые по возрасту и полу с детьми основной группы, но не получавшие тримебутин в составе комплексной терапии.

Все дети основной группы и группы сравнения до начала обследования получали терапию пероральными ГКС без достижения гематологической ремиссии. После последнего курса ГКС у пациентов прошло от 4 до 8 месяцев до начала обследования. На момент обследования все дети получали терапию препаратами агонистов рецепторов тромбopoэтина (эльтромбопаг или ромиплостим) или малые дозы интерферона альфа-2b в возрастных дозировках. С целью коррекции нарушений моторики ЖКТ детям основной группы назначали нормокинетику тримебутин в возрастной дозировке на 4 недели. Дети обеих групп были обследованы повторно через 4 недели, а также через 1 год.

Всем больным проводили общепринятые клинко-инструментальные методы исследования для ИТП, а также специальные методы, которые включали оценку моторики ЖКТ методом периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), оценку метаболической активности кишечной микрофлоры на основании исследования спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в стуле и определение уровня грелина в крови. В связи с особенностями заболевания применить инвазивные методы исследования, включая эндоскопическое исследование, не представлялось возможным.

При проведении ПЭГЭГ регистрировали электрические сигналы от различных отделов ЖКТ. Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием алгоритмов цифровой фильтрации и спектрального анализа и представляли в виде ряда показателей, из которых в настоящей работе анализировали следующие: 1) относительная мощность (ОМ) – процентный вклад каждого из отделов ЖКТ в общий частотный спектр (амплитудная характеристика говорит о силе сокращений каждого отдела ЖКТ), 2) коэффициент ритмичности (КР) – частотная характеристика, показатель активности водителей ритма.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Access 2007, Microsoft Excel 2007. При статистической обработке полученных результатов использовали метод вариационной

статистики с использованием статистического пакета программы Microsoft Office Excel 2010. Результаты представлены в виде средних величин ( $M \pm m$ ). Для оценки статистической значимости различий между группами до и после лечения (достоверность различий средних величин) применяли t-критерий Стьюдента. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2». Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Родители пациентов, вошедших в проспективное исследование, подписывали информированное согласие.

### Результаты и их обсуждение

При проведении ретроспективного анализа историй болезней детей с хронической ИТП было установлено, что больные часто предъявляли жалобы гастроэнтерологического профиля. Чаще всего наблюдались боли в животе (40 – 42,6%), реже отмечались жалобы на отрыжку (13 – 13,8%), изжогу (12 – 12,8%). С одинаковой частотой наблюдались запоры и першение в горле (по 8 детей – 8,5%). Наличие жалоб на изжогу, боль в горле, першение указывает на возможность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая однако эндоскопически не была верифицирована в силу указанных выше причин. Наличие большого числа жалоб со стороны органов пищеварения при ретроспективном исследовании послужило основанием для проведения проспективного исследования с целью изучения характера нарушений моторики ЖКТ у детей с хронической ИТП, определения механизмов их развития и путей коррекции.

Схожее распределение жалоб наблюдалось на момент первой госпитализации в отделение ДС и у детей, обследованных на следующем этапе исследования. При этом примерно в равной степени наблюдались симптомы поражения верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. Так же, как и при проведении ретроспективного анализа, наиболее частой жалобой были боли в животе (табл. 1).

В копрограмме при первом поступлении у детей с хронической ИТП отмечалось повышение количества жирных кислот у всех детей (25/25), что указывает в определенной степени на нарушение процессов кишечного всасывания. При этом у 8% детей (2/25) до начала терапии было выявлено увеличение нейтрального жира, указывающее на экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ПЖ). Среднее значение

Таблица 1

Симптомы со стороны органов пищеварения у наблюдаемых детей с хронической ИТП, по данным ретроспективного анализа историй болезней и проспективного наблюдения

Жалобы	Ретроспективный анализ, 94 ребенка		Основная группа (проспективное исследование), 25 детей	
	n	%	n	%
Боль в животе	40	42,6	9	36
Отрыжка	13	13,8	11	44
Изжога	12	12,8	6	24
Диарея	9	9,6	2	8
Запор	8	8,5	8	32
Боль в горле	7	7,4	3	12
Першение в горле	8	8,5	2	8

Таблица 2

Результаты ПЭГЭГ у наблюдаемых детей с хронической ИТП

Показатели	Норма	Основная группа	Группа сравнения
		M±m	M±m
<b>Первое обследование</b>			
ОМ ДПК 1	0,9–3,3	6,69±0,29	6,8±0,7
ОМ ДПК 2	0,9–3,3	4,63±0,53	4,7±0,29
ОМ ТК 1	32–96	37,18±0,75	35,42±1,24
ОМ ТК 2	32–96	36,79±1,71	37,2±1,38
КР ДПК 1	0,4–1,4	8,11±1,08	7,81±0,2
КР ДПК 2	0,4–1,4	10,34±1,79	8,26±1,3
КР ТК 1	13–33	40,78±8,49	30,72±2,06
КР ТК 2	13–33	60,27±2,66	44,74±6,23
<b>Второе обследование</b>			
ОМ ДПК 1	0,9–3,3	4,41±0,64*	4,39±0,5
ОМ ДПК 2	0,9–3,3	4,05±0,44	3,81±0,33
ОМ ТК 1	32–96	43,81±1,05*	40,04±1,93
ОМ ТК 2	32–96	39,42±1,75	35,43±1,44
КР ДПК 1	0,4–1,4	5,57±1,28	4,54±0,62
КР ДПК 2	0,4–1,4	5,94±0,77	4,06±0,28
КР ТК 1	13–33	37,23±6,39	25,67±2,75
КР ТК 2	13–33	35,85±4,18*	28,63±2,34
<b>Через 1 год</b>			
ОМ ДПК 1	0,9–3,3	4,28±0,53**	6,87±0,34
ОМ ДПК 2	0,9–3,3	3,86±0,32	4,43±0,22
ОМ ТК 1	32–96	45,81±0,12**	38,41±1,07
ОМ ТК 2	32–96	42±1,93*	37,14±1,38
КР ДПК 1	0,4–1,4	4,93±0,14+	7,79±0,55
КР ДПК 2	0,4–1,4	4,84±0,64*	6,02±0,18
КР ТК 1	13–33	33,17±4,48	27,28±2,34
КР ТК 2	13–33	34,68±3,33*	29,88±2,15

ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – толстая кишка, 1 – натощак, 2 – после еды; \*достоверное различие значений по сравнению с таковым при первом обследовании при  $p < 0,05$ ; +достоверное различие значений по сравнению с таковым в группе сравнения при  $p < 0,05$ .

показателей уровня эластазы-1 в стуле было в пределах нормы (478,78±11,9 мкг/г), однако у детей со значительным количеством нейтрального жира в копрограмме отмечалось снижение

в стуле уровня данного фермента, что позволяет говорить об абсолютной экзокринной панкреатической недостаточности у небольшого числа детей с хронической ИТП. Выявление этих детей важно, так как они требуют назначения заместительной терапии препаратами панкреатина.

В работе проводилось исследование электрической активности желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), тощей, подвздошной и толстой кишки методом ПЭГЭГ с целью оценки характера моторики органов пищеварения и изучения возможной связи с предъявляемыми жалобами.

Полученные данные указывают на существенные изменения электрической активности органов пищеварения у всех детей с ИТП, по сравнению с нормой, отражающие дискинезию ЖКТ (табл. 2). В работе было выявлено повышение средних значений КР, отражающего активность водителей ритма, и повышение ОМ миоцитов во всех отделах ЖКТ, кроме ОМ в толстой кишке натошак.

Нарушения моторики ЖКТ, а также многие другие факторы, непосредственно связанные с основным заболеванием, могут быть одной из причин развития у детей с ИТП нарушения состава кишечной микрофлоры, проявляющееся изменением ее метаболической активности. В настоящем исследовании последняя оценивалась по спектру продуцируемых микрофлорой КЦЖК (табл. 3).

Выявленные нарушения характеризовались повышением практически у всех детей продукции микроорганизмами кишечника уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот, а также изовалериановой кислоты. Кроме того, был повышен анаэробный индекс. Представленные данные указывают на увеличение активности сахаролитической флоры, сопровождающееся нарастанием активности нехарактерных для нормальной микрофлоры протеолитических микроорганизмов.

Таблица 3

Результаты исследования КЦЖК в стуле у наблюдаемых детей с хронической ИТП (доля значений, превышающих норму)

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
	n>N, %	n>N, %
<b>Первое обследование</b>		
C2	23/92	18/94,73
C3	19/76	16/84,21
C4	19/76	14/73,68
<b>Второе обследование</b>		
C2	18/72*	17/89,47
C3	16/64	14/73,68
C4	17/68	13/68,42

C2 – уксусная кислота, C3 – пропионовая кислота, C4 – масляная кислота, n>N, % – доля повышенных показателей в %; \*достоверность различий по сравнению с первым обследованием при  $p < 0,01$ .

## Динамика гастроэнтерологических симптомов в ходе наблюдения детей с хронической ИТП

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
<b>Первое обследование</b>				
Боль в животе	9	36	7	37
Отрыжка	11	44	9	47
Изжога	6	24	5	26
Диарея	2	8	2	10
Запор	8	32	7	37
Боль в горле	3	12	2	10
Першение в горле	2	8	1	5
<b>Второе обследование</b>				
Боль в животе	8	32	8	42
Отрыжка	10	40	7	37
Изжога	4	16	4	21
Диарея	0	0	0	0
Запор	3	12	6	32
Боль в горле	1	4	3	16
Першение в горле	2	8	0	0
<b>Через 1 год</b>				
Боль в животе	6	24*	8	42
Отрыжка	5	20*	6	32
Изжога	2	8*	5	26
Диарея	0	0	1	5
Запор	4	16	3	16
Боль в горле	1	4*	2	10
Першение в горле	2	8	1	5

\*Достоверные различия по сравнению с первым обследованием при  $p < 0,05$ .

Таблица 5

## Частота выявления функциональной дуоденальной обструкции у детей с хронической ИТП, по данным ПЭГЭГ

Группы больных	Частота выявления функциональной дуоденальной обструкции по данным ПЭГЭГ, %		
	при первом поступлении	на фоне лечения	через 1 год
Основная группа	39	37	20
Группа сравнения	44	47	42

Исследование уровня грелина в крови проводили натощак и после еды с последующей оценкой характера его постпрандиальной динамики. В норме уровень грелина в крови после приема пищи снижается, однако в настоящем исследовании было установлено, что у значительной части больных с ИТП постпрандиальный уровень грелина в крови остается таким же, как натощак или даже превышает эти значения (у 22/25 – 88% детей). Также важно отметить, что нарушения продукции грелина наблюдались у большинства детей с жалобами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта: в 47% случаев у детей с болями в животе, в 37,5% – при сочетании изжоги и тошноты, но в 12,5% – при запорах.

Полученные данные указывают на нарушения гуморальной регуляции моторики желудка и ДПК, что может быть причиной нарушенной аккомодации желудка при приеме пищи и его эвакуаторной активности, которые в свою очередь могут быть расценены как функциональная диспепсия.

Введение в терапию нормокинетики привело к уменьшению частоты выявления симптомов со стороны органов пищеварения, что косвенно указывает на функциональный характер нарушений (табл. 4).

Наблюдалась положительная динамика в отношении всех рассматриваемых в исследовании симптомов со стороны органов пищеварения, в первую очередь в отношении болей в животе. При этом у значительной части детей симптомы исчезали уже в течение 1-й недели терапии. Такая динамика отсутствовала в группе сравнения. Полученные данные указывают на то, что, несмотря на положительный эффект базисной терапии на течение основного заболевания (повышение числа Тр в периферической крови и уменьшение выраженности геморрагического синдрома), нарушения со стороны органов пищеварения в долгосрочном аспекте сохраняются и требуют специализированного обследования и лечения.

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалась положительная динамика показа-

Таблица 6

**Частота выявления нарушений продукции грелина у наблюдаемых детей с хронической ИТП в зависимости от характера симптомов**

Жалобы	Частота выявления нарушений продукции грелина, %
	основная группа
Первое обследование	88
Боли в животе	47
Отрыжка +тошнота +изжога	37,5
Запор	12,5
Через 1 год	72
Боли в животе	43
Отрыжка +тошнота +изжога	33
Запор	17

телей ПЭГЭГ во всех отделах ЖКТ (табл. 2). Такой динамики не наблюдалось в группе сравнения. Важно отметить, что положительная динамика наблюдалась уже в конце проводимого курса лечения тримебутином и сохранялась при повторном обследовании через 1 год. В то же время недостаточность полученного эффекта позволяет предположить необходимость дальнейших поисков путей решения проблемы. Без нормокинетики терапии, даже на фоне адекватного базисного лечения ИТП, нарушения моторики ЖКТ не проходят. Также обратила на себя внимание высокая частота выявления у детей с хронической ИТП функциональной дуоденальной обструкции, которая снижалась на фоне проводимой терапии (табл. 5).

Коррекция моторики ЖКТ способствовала улучшению показателей метаболической активности кишечной микрофлоры, хотя и не в полной мере. Последнее обстоятельство ставит вопрос о возможном применении пробиотиков при хронической ИТП (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что частота нарушений продукции грелина на фоне лечения менялась мало, хотя и наблюдалась положительная динамика жалоб (табл. 6). Данное наблюдение указывает, что тримебутин нормализует моторику желудка и ДПК, действуя на уровне миоцитов, в меньшей степени влияя на продукцию регуляторов моторики. Тем не менее сохранение эффекта от лечения и через год требует дополнительного изучения.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что больные хронической ИТП часто предъявляют жалобы гастроэнтерологического профиля, а углубленное обследование выявляет нарушения моторики органов пищеварения, которые носят, скорее всего, функциональный характер. В частности, по отношению к верхним отделам пищеварительного тракта они могут быть определены как функциональная

диспепсия. Указанные нарушения обусловлены нейрогуморальными расстройствами, что применительно к функциональной диспепсии подтверждается изменениями характера секреции грелина.

Функциональная диспепсия – состояние, характеризующееся чувством дискомфорта, болью, тяжестью в эпигастральной области, чувством быстрого насыщения, тошнотой, при этом во время обследования пациента не выявляются органических причин вышеперечисленных симптомов. В основе функциональной диспепсии лежат нарушения аккомодации желудка и эвакуации из него содержимого, связанные с нарушением нервной и гуморальной регуляции моторики желудка и ДПК. Важным механизмом развития функциональной диспепсии считается нарушение секреции гуморального регулятора моторики органов пищеварения грелина – пептида, синтезируемого энтероэндокринными клетками желудка. У здоровых лиц грелин активно вырабатывается натошак и стимулирует моторную активность желудка и ДПК, желудочную секрецию, а также вызывает чувство голода, стимулируя аппетит через прямое воздействие на ЦНС. Во многих исследованиях указывается на нарушение ритма продукции грелина при функциональной диспепсии. При этом уровень грелина в крови достоверно коррелирует с клинической симптоматикой [11]. Установлено, что у пациентов с функциональной диспепсией уровень грелина в крови после приема пищи не меняется, в то время как у здоровых лиц он снижается [12].

В настоящем исследовании выявлено нарушение постпрандиальной продукции грелина у большинства детей с хронической ИТП, что может быть причиной моторно-эвакуаторных расстройств желудка и ДПК, частично нормализующихся на фоне проводимой терапии. Характер выявленных нарушений при этом коррелирует с показателями моторики желудка и ДПК, а также с характером симптомов, в частности, с болями в животе. Представленные данные подтверждают связь выявленных нарушений между собой, косвенно указывают на функциональный характер нарушений и позволяют говорить о функциональной диспепсии у детей с хронической ИТП как причине болей в животе и некоторых других симптомов.

Результаты исследования указывают, что нарушения моторики толстой кишки являются одной из причин изменения метаболической активности кишечной микрофлоры, определяемой по характеру спектра КЦЖК. Указанные нарушения могут быть причиной симптомов, которые выявляются у больных хронической ИТП. В то же время нарушения микрофлоры толстой кишки могут усугублять ее дискинезию. Представленная гипотеза подтверждается выявленной корреляцией между показателями ПЭГЭГ и спектром КЦЖК (коэффициент корре-

ляции Пирсона между ОМ толстой кишки натошак и концентрацией ацетата в стуле  $r=+0,68$ ,  $p<0,05$ ).

Функциональный характер указанных нарушений моторики ЖКТ подтверждается положительной клинической динамикой на фоне применения тримебутина – препарата, обладающего нормокинетическим действием. С другой стороны, результаты исследования показывают целесообразность и эффективность его применения при хронической ИТП, что позволяет рекомендовать включать его в состав комплексной терапии этих больных.

В то же время причины развития указанных нарушений при ИТП остаются не в полной мере изученными, что требует продолжения исследований в этом направлении.

Помимо указанных нарушений моторики ЖКТ, у двух больных была выявлена абсолютная экзокринная панкреатическая недостаточность (снижение уровня эластазы-1 и стеаторея за счет нейтрального жира). Причиной этого может быть хронический панкреатит, развившийся в связи с имеющимися у этих пациентов микроциркуляторными расстройствами. Несмотря на незначительное число таких пациентов, их выявление имеет важное значение, так как эти больные требуют назначения препаратов панкреатических ферментов.

Также обращают на себя внимание жалобы на изжогу, першение в горле, боли в горле, указывающие на возможность гастроэзофагеального рефлюкса и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. К сожалению, уточнить это предположение не представлялось возможным.

Таким образом, хроническая ИТП характеризуется существенными изменениями функции органов пищеварения, коррекция которых должна включаться в комплексную терапию заболевания. При этом механизмы их развития

остаются не в полной мере раскрытыми, что требует проведения дальнейших исследований.

## Выводы

1. У детей с хронической ИТП наблюдается широкий спектр жалоб гастроэнтерологического профиля, включая боли в животе, отрыжку, изжогу, нарушения стула, а также признаки нарушения процессов кишечного переваривания и всасывания.

2. У детей с хронической ИТП выявлены нарушения моторики ЖКТ в виде гипермоторики во всех отделах, кроме толстой кишки, гипомоторики толстой кишки.

3. Изменения метаболической активности кишечного микробиоценоза, выражающиеся в изменении спектра КЦЖК в стуле в определенной степени связаны с нарушением моторики ЖКТ. При этом на фоне терапии тримебутином наблюдалась частичная положительная динамика изученных показателей. Неполное восстановление метаболической активности кишечной микрофлоры позволяет предположить необходимость продолжения терапии тримебутином и/или включения в ее состав про- и пребиотиков.

4. Снижение уровня эластазы-1 в стуле у небольшого числа детей свидетельствует о возможности формирования экзокринной недостаточности ПЖ, требующей введения в терапию этих детей препаратов панкреатина.

*Источник финансирования:* не указан.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Belmer S.V.  0000-0002-1228-443X

Abuzin M.N.  0000-0002-2762-998X

Donyush E.K.  0000-0002-4252-8829

Malkova O.V.  0000-0001-5826-8630

Kondrashova Z.A.  0000-0001-6382-8057

Boyarchuk N.G.  0000-0001-8611-4823

Ardatskaya M.D.  0000-0002-8069-0368

## Литература

1. Донуш Е.К., Сосков Г.И., Агеев Э.В., Гужеедова О.А., Ларина Л.Е., Плахута Т.Г., Яценко Е.А. Имунная тромбоцитопеническая пурпура у детей – десятилетний опыт работы гематологического отделения Измайловской ДГКБ. Сборник научных трудов ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова. М., 2011: 47–52.

2. Меркурьев Д.В. Заболеваемость, возрастная эволюция клинико-лабораторных показателей и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Пермь, 2007.

3. Донуш Е.К., Румянцев А.Г. Патология гемостаза. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. А.А. Баранов, ред. М.: ГЭОТАРМедиа, 2013: 122–156.

4. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: Нижегородская гос. мед. академия, 2013.

5. Schiffer CA. Prophylactic platelet transfusion. Transfusion. 1992; 32: 295–298.

6. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest. Endosc. 1998; 48: 672–675.

7. Van Os EC, Kamath PS, Gostout CJ, Heit JA.

Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. Gastrointest. Endosc. 1999; 50: 536–543.

8. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2010; 2010 (1): 377–384.

9. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 117 (16): 4190–4207.

10. Piper JM, Wayne A Ray, James R. Daugherty, Marie R. Griffin. Corticosteroid Use and Peptic Ulcer Disease: Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 735.

11. Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. International Journal of Peptides. 2010; 1: 1–6.

12. Takamori K, Mizuta Y, Takeshima F, Akazawa Y, Isomoto H, Ohnita K, Ohba K, Omagari K, Shikuwa S, Kohno S. Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia. J. Clin. Gastroenterol. 2007; 41: 477–483.