

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГУ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»
ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Утверждаю.
Декан ФУВ МОНИКИ,
профессор Б.В. Агафонов
протокол № 63 от 23.09. 2010 г.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Учебное пособие

Москва
2011

УДК 616.3-07/-08-053.2(07)
ББК 54.15я7+57.3я7
С56

Бокова Т. А., Урсова Н.И., Тишенина Р.С., Лебедева А.В. (под общей редакцией проф. Г.В. Римарчук)

С56 Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом: учеб. пособие/[Бокова Т.А. и др.]; [под общ. ред. Г.В. Римарчук]; М-во здравоохранения Московской обл. ГУ «Московский обл. науч.-исслед. клин. ин-т им. М.Ф. Владимирского», Фак. усовершенствования врачей, Каф. педиатрии. – М.: 4 ТЕ Арт, 2011. – с. – Авт. указаны на обороте тит. л.

ISBN 978-5-903274-66-6

Данное учебное пособие посвящено вопросам этиопатогенеза заболеваний гепатобилиарной системы у детей с ожирением и метаболическим синдромом, современным алгоритмам диагностики и лечения. Пособие предназначено для педиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, врачей общей практики.

Рецензенты:

Белоусова Е.А. – доктор мед. наук, профессор, завкафедрой гастроэнтерологии ФУВ МОНИКИ;

Харитонов Л.А. – доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии с детскими инфекциями ФУВ РГМУ Росздрава.

УДК 616.3-07/-08-053.2(07)
ББК 54.15я7+57.3я7

ISBN 978-5-903274-66-6

© Коллектив авторов

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ	5
ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ СИСТЕМА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ	6
ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	8
ДИАГНОСТИКА	12
ЛЕЧЕНИЕ	16
ЛИТЕРАТУРА	25
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ	26

Введение

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Практически повсеместно количество детей с избыточным весом растет и удваивается каждые три десятилетия. С увеличением частоты ожирения связан рост заболеваемости ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, неалкогольным стеатогепатитом, желчнокаменной болезнью, злокачественными новообразованиями. Больные ожирением III–IV степени живут в среднем на 15 лет меньше.

В последние годы все чаще врачам различных специальностей приходится сталкиваться с таким симптомокомплексом, как **метаболический синдром (МС)**.

Метаболический синдром – это не заболевание и не диагноз, а комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

На сегодняшний день в МС включены следующие компоненты: инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, сахарный диабет 2-го типа и другие нарушения толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), гиперурикемия, нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогения у женщин и гипоандрогения у мужчин, микроальбуминурия и пр.

В связи с тем что клиническая манифестация этих состояний имеет место уже в детском возрасте, МС начинает признаваться как актуальная педиатрическая проблема. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах России, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% – ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки МС.

В настоящее время убедительное подтверждение получает точка зрения, согласно которой органы пищеварения играют непосредственную роль в патогенезе гормонально-метаболических нарушений, приводящих к развитию ожирения, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, при этом сами они становятся органами-мишенями.

Согласно последним научным исследованиям у взрослых практически каждый компонент МС сопровождается вторичным поражением печени по типу НЖБП. Установлено, что если средняя распространенность НЖБП составляет 23% и колеблется в интервале от 3 до 58%, то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74–100%. При этом у 20–47% обследованных диагностируется стеатогепатит. Есть данные о выявлении неалкогольного стеатогепатита уже в возрасте 10–20 лет. В странах Евросоюза он обнаруживается у 2,6% детского населения, тогда как у детей с избыточной массой тела – 22,5–52,8%.

Кроме того, у больных с МС также отмечается высокий процент патологии билиарного тракта (от 41,9% до 62,4%). Так, частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) у взрослых с избыточной массой тела составляет 64,7%, а при выраженном ожирении – до 100% случаев холестероз ЖП выявляется у 25,6–55,8% людей с ожирением.

Функции печени

Печень является важнейшим органом, принимающим участие в **обмене веществ** как поступающих в организм, так и образующихся в нем. По многообразию метаболических реакций она превосходит все другие органы. Печень участвует в белковом, липидном и углеводном обмене, обмене витаминов, микро- и макроэлементов. Наряду с почками она обеспечивает **экскрецию** негазообразных веществ. Экзогенные вещества в результате биотрансформации превращаются в печени в водорастворимые конечные продукты и выделяются с желчью. Кроме того, секреция желчи является ключевым звеном не только в экскреции токсинов, но и в поддержании баланса холестерина, расщеплении и всасывании жиров и жирорастворимых витаминов.

Печень играет важную роль в **активации и инактивации сигнальных веществ**, способствуя превращению гормонов и гормоноподобных веществ из неактивной формы в активную и наоборот.

Печень участвует в обеспечении процессов **неспецифической защиты**, в частности за счет синтеза острофазовых белков и факторов комплемента. Наряду с почками и легкими она играет большую роль в регуляции **кислотно-щелочного равновесия**. Так, стабилизация значений pH осуществляется за счет изменения синтеза глутамина и использования бикарбонатов в синтезе мочевины печенью.

Гепатобилиарная система и инсулинорезистентность

Стеатоз печени – патологическое состояние, обозначающее накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах, относящееся к заболеваниям печени, обусловленным нарушениями питания и обмена веществ. Жировой называют печень, более 5% массы которой составляет жир преимущественно в виде триглицеридов.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) – это поражение печени, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах при отсутствии злоупотребления алкоголем. Впервые в качестве самостоятельной нозологической единицы НЖБП описал J. Ludwig в 1980 г. Согласно строгим требованиям академической медицины диагноз НЖБП устанавливается при наличии трех признаков: гистологической характеристики, отсутствия злоупотребления алкоголем и при исключении других хронических заболеваний печени.

Последние экспериментальные данные свидетельствуют, что основным звеном развития НЖБП является инсулинорезистентность – снижение чувствительности тканей-мишеней к инсулину, приводящее к уменьшению инсулинозависимой утилизации глюкозы органами (печенью, мышцами).

Известно, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Адипоциты наряду с неэстерифицированными жирными кислотами (НЭЖК), которые не только затрудняют связывание инсулина с рецепторами, но и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, продуцируют адипоцитокينات – фактор некроза опухоли (TNF-альфа), интерлейкин-6, адипонектин, резистин, лептин и др., которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину (табл. 1).

Таблица 1

Адипоцитокины и их влияние на чувствительность к инсулину

Адипоцитокин	Влияние на чувствительность к инсулину	Влияние на воспаление, некроз, процессы фиброза
Адипонектин	Усиливает эффект инсулина	Противовоспалительный эффект
Лептин	Усиливает эффект инсулина	Стимулирует процессы фиброза
Фактор некроза опухоли- α (TNF- α)	Способствует развитию инсулинорезистентности	Стимулирует развитие апоптоза и некроза

Адипоцитокин	Влияние на чувствительность к инсулину	Влияние на воспаление, некроз, процессы фиброза
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	Способствует развитию инсулинорезистентности, блокирует инсулиновую сигнальную цепь	Провоспалительный эффект
Резистин	Способствует развитию инсулинорезистентности, но не в ткани печени	Провоспалительный эффект

Вовлечение НЭЖК в процесс глюконеогенеза приводит к секреции печенью в кровоток избыточного количества глюкозы. При этом развивается гипергликемия, снижается удаление инсулина печенью, что способствует увеличению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности тканей (рис. 1).

Висцеральная жировая ткань



Рис. 1. Неэстерифицированные жирные кислоты и метаболический синдром (по A. Stears, Ch. Byrne, 2001)

В условиях гипергликемии и гиперинсулинемии нарушается синтез липопротеидов: печень начинает синтезировать из глюкозы большое количество триглицеридов. Огромный вклад в развитие патологического процесса вносит неизбежное при гипергликемии гликирование белков. Так, например, гликированные липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) дольше циркулируют в крови, т.к. не распознаются рецепторами и имеют больший период полураспада. Гликированные липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), напротив, быстрее метаболизируются, а коллаген, подвергшись гликированию, лучше связывается с ЛПОНП.

При гипергликемии увеличивается поглощение и обмен глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса, повышается центральная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Повышение тонуса симпатического отдела стимулирует в жировой ткани процессы липолиза, повышает концентрацию жирных кислот и ведет к еще большему нарастанию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Все больше данных свидетельствуют о том, что повышенный уровень инсулина натощак, который может служить маркером инсулинорезистентности, является фактором риска желчнокаменной болезни.

Как известно, холестериновые камни формируются при участии нескольких патогенетических факторов, включая как перенасыщение желчи холестерином, так и нарушение моторики желчного пузыря. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину могут воздействовать на каждый из этих факторов. Гиперинсулинемия напрямую влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивает синтез холестерина, воздействуя на активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, и повышает захват печенью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Инсулин подавляет базальную и стимулированную холецистокинином моторику желчных путей. Кроме того, нарушению двигательной функции способствует формирующаяся при ИР гиперсимпатикотония. Как известно, симпатический отдел ВНС оказывает тормозящее влияние на сократительную способность желчного пузыря, приводя тем самым к замедлению опорожнения пузыря и спазму сфинктера Одди.

Патогенез формирования патологии гепатобилиарной системы при метаболическом синдроме

Современная модель патогенеза НЖБП – это теория «двух ударов». Первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым – воспаление с формированием стеатогепатита.

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Жирные кислоты образуются из пищевого жира и в результате липолиза жировой ткани доставляются в гепатоцит в связанной с альбуминами форме или в составе хиломикронов.

Известны два источника глицерофосфата в гепатоците. Ими являются глицерин, выделяющийся при гидролизе липидов, и глюкоза, кото-

рая в процессе гликолиза трансформируется в фосфатидную кислоту, запускающую синтез триглицеридов. В случае, когда продукция триглицеридов превышает синтез липопротеинов и секрецию их из гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление липидов в гепатоците. На этом фоне усиливаются процессы свободнорадикального окисления липидов с накоплением продуктов их перекисного окисления, что ведет к некротизированию гепатоцитов.

Свободнорадикальное окисление липидов – естественный биологический процесс, протекающий в каждой клетке организма, основными функциями которого являются постоянное обновление липидных структур и восстановление функциональной активности липидозависимых ферментов клеточных мембран. Избыточное образование продуктов ПОЛ приводит к клеточным повреждениям. Перекисные радикалы реагируют с молекулами жирных кислот с образованием чрезвычайно токсичных гидроперекисей и новых перекисных радикалов. Продукты ПОЛ участвуют в метаболизме оксида азота, снижая его концентрацию, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию и способствует прогрессированию артериальной гипертензии и болезней сердечно-сосудистой системы.

Тяжесть НЖБП различна. Как известно, заболевание имеет следующие стадии:

- стеатоз печени (жировая дистрофия печени);
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- фиброз печени;
- цирроз печени;
- гепатоцеллюлярная карцинома на фоне цирроза печени.

В нормальной печени содержание жира не превышает 1,5% от ее массы, и он не обнаруживается при обычном гистологическом исследовании. Мелкие капли жира в гепатоцитах начинают выявляться при световой микроскопии, если его количество возрастает до 3–5%, что расценивается как патологическое состояние – жировая инфильтрация (стеатоз) печени. К ультразвуковым признакам стеатоза печени относятся повышение эхогенности паренхимы печени, диффузная неоднородность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, затухание ультразвукового луча. Однако эти ультразвуковые характеристики не являются специфичными и требуют интерпретации с учетом клинических и анамнестических данных. До последнего времени основным методом диагностики степени поражения печени остается пункционная биопсия. Однако это инвазивная процедура и ее выпол-

нение в детском возрасте ограничено. В связи с этим особую актуальность приобретают такие диагностические методы, как эластография печени, компьютерная томография (КТ) и магниторезонансная томография (МРТ).

Как уже отмечалось, у людей с избыточной массой тела с высокой частотой диагностируется ЖКБ. На III съезде гастроэнтерологов России (2002) принята классификация, согласно которой начальной предкаменной стадией ЖКБ признан билиарный сладж.

Классификация ЖКБ:

- 1 стадия – начальная (предкаменная) – билиарный сладж
 - А – густая неоднородная желчь
 - Б – билиарный сладж (с наличием микролитов, замазкообразная желчь, сочетание замазкообразной желчи с микролитами)
- 2 стадия – формирования желчных камней
 - А – по локализации (пузырь, холедох, желчные протоки)
 - Б – по количеству (единичные, множественные)
 - В – по составу камней (холестериновые, пигментные (черные, коричневые), смешанные)
 - Г – по клиническому течению:
 - латентное, бессимптомное
 - желчная колика
 - диспепсическая форма
 - под маской других заболеваний
- 3 стадия – хронический рецидивирующий холецистит
- 4 стадия – осложнения

Основными нарушениями в случае образования холестериновых камней, в том числе и у больных ожирением, являются гиперсекреция и перенасыщение желчи холестерином, сокращение времени нуклеации, гипомоторная дисфункция желчного пузыря и застой желчи.

Известно, что холестерин секретируется практически всеми тканями организма, однако около 80% синтеза осуществляется печенью. Холестерин является предшественником стероидов (кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов, витамина D3), из него синтезируются желчные кислоты (ЖК), важнейшее физиологическое значение которых заключается в эмульгировании жиров, необходимом для действия панкреатической липазы. Основным путем выведения холестерина – его экскреция с желчью.

Известно, что желчь – это изосоматический электролитный раствор, содержащий практически все части жидкой среды организма.

Фосфолипиды (ФЛ), холестерин и соли ЖК, входящие в состав желчи – это амфифильные соединения, поэтому в водной среде они образуют мицеллы: молекулярные агрегаты холестерина с ЖК – «простые» мицеллы или с ФЛ – «смешанные» мицеллы. Молекулы ЖК образуют своей гидрофильной стороной внешний слой мицеллы, обеспечивая тем самым ее растворимость в водной среде желчи. Липофильная сторона ЖК оказывается обращенной внутрь и включает в мицеллу холестерин, благодаря чему он остается в растворе. То же относится и к молекулам ФЛ. В физиологических условиях в желчи желчные кислоты находятся в виде конъюгатов с глицином или таурином. Кроме того, для поддержания холестерина в растворимом состоянии в желчи образуются везикулы, двойной фосфолипидный слой которых окружает холестерин. При повышении секреции холестерина с желчью образование мицелл и фосфолипидных везикул становится недостаточным, и образуются микрокристаллы.

Повышенная секреция холестерина в желчь обусловлена несколькими причинами:

- избыточное поступление холестерина в печень из плазмы крови;
- усиленный липолиз;
- повышение эндогенного синтеза холестерина, связанное с нарушением энтерогепатической циркуляции, повышением активности ГМГ-КоА-редуктазы, снижением активности 7- α -гидроксилазы.

Перенасыщение желчи холестерином стимулирует секрецию стеной желчного пузыря слизи – муцина, который способствует агрегации микрокристаллов. Кроме того, повышение абсорбции холестерина стенкой желчного пузыря приводит к развитию асептического воспаления и снижению его сократительной способности. На моторную функцию билиарного тракта тормозящее влияние оказывает и гиперсимпатикотония, механизм формирования которой представлен выше, что также способствует застою желчи.

В последние годы установлено, что процессы синтеза, рециркуляции и метаболизма холестерина, желчных кислот, стероидных гормонов протекают с обязательным участием микрофлоры ЖКТ. Резидентная и транзитная микрофлора, синтезируя, трансформируя или разрушая экзо- и эндогенные стероиды, является важнейшей метаболической и регуляторной системой, поддерживающей гомеостаз холестерина. При расстройстве этих процессов микробиота кишечника препятствует экскреции холестерина из организма в виде копростанола и пролонгированию окисления холестерина до желчных кислот в печени.

Есть данные о роли микрофлоры в развитии воспалительного процесса в печени. Как уже указывалось, выделяется два механизма развития воспалительной реакции в печени: NADP-H-стимулированное перекисное окисление липидов и механизм, опосредованный TNF- α , который ассоциирован, в том числе, и с избыточным бактериальным ростом в кишечнике. Бактериальные экзотоксины, поступающие в систему воротной вены в значительных количествах, являются пусковым механизмом для опосредованной TNF- α воспалительной реакции в печени.

Диагностика

Ранняя диагностика ожирения и МС у детей, а также тесно ассоциированной с ними патологии гепатобилиарной системы является одним из методов первичной профилактики ранней инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета 2-го типа в будущем.

Этапы диагностики:

- семейный анамнез – генетическая предрасположенность к ожирению, сахарному диабету 2-го типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, НЖБП, ЖКБ и пр.;
- социальный анамнез – пищевые привычки, физическая активность, социально-экономический уровень семьи;
- оценка антропометрических показателей – рост и вес, индекс массы тела: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2}$ (м²);
- измерение отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ);
- выявление нарушений углеводного обмена: определение уровня глюкозы, инсулина, С-пептида в крови натощак, по показаниям глюкозотолерантный тест, расчет индекса IP – Homeostatic Model Assessment (НОМА) – по формуле:

$НОМА = \frac{\text{глюкоза в плазме натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин в сыворотке натощак (мкЕД/мл)}}{22,5}$.

У детей и подростков об инсулинорезистентности можно судить, если НОМА $>3,2$. Для взрослых эта цифра ниже и составляет $>2,8$.

- биохимическое исследование сыворотки крови (билирубин, щелочная фосфатаза, трансаминазы (АЛТ и АСТ), γ -глутаматтранспептидаза (ГГТП), мочевиная кислота и пр.);
- исследование липидного спектра крови: общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности;

- определение гормонального спектра крови: гормоны щитовидной железы, адренокортикотропный и соматотропный гормоны, половые гормоны, кортизол, альдостерон, ренин, дексаметазоновый тест (по показаниям);
- суточная экскреция кортизола с мочой;
- определение фибринолитической активности крови;
- биохимическое, копрологическое и бактериологическое исследование кала;
- мониторинг артериального давления, электрокардиография, эхокардиография;
- консультация специалистов (генетик, невролог, окулист, гастроэнтеролог и пр.);
- радиологические методы исследования (по показаниям);
- эндоскопические методы исследования (по показаниям).

Наиболее распространенным неинвазивным методом диагностики заболеваний гепатобилиарной системы в детском возрасте является **ультразвуковое исследование (УЗИ)**. Среди его преимуществ – отсутствие специальной подготовки пациента и лучевой нагрузки. Как уже отмечалось выше, ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются повышение эхогенности паренхимы, ее диффузная неоднородность, нечеткость сосудистого рисунка и затухание ультразвукового луча. Однако, как показывают результаты гистологического исследования, только на основании лабораторных данных и изменений, выявляемых при УЗИ, правильно поставить диагноз можно только в 55–87% случаев.

Чувствительность и специфичность УЗИ при патологии желчного пузыря составляет 90%. Метод позволяет оценить состояние стенки желчного пузыря, его форму, наличие деформаций, визуализировать камни в полости пузыря или протоках, определить их размеры и количество. Кроме того, при проведении УЗИ возможно диагностировать «негомогенную желчь» и «отключенный» желчный пузырь. В то же время, несмотря на все преимущества этого метода, он не всегда позволяет диагностировать патологию желчных протоков, малоинформативен в дифференциальной диагностике пороков развития (киста – полип – камень). Для этих целей у взрослых с успехом используется метод эндоскопической ультрасонографии.

В связи с ограниченными возможностями клинической диагностики, а также инвазивным, дорогостоящим, трудоемким гистологическим исследованием по определению степени воспаления, фиброза

печеночной ткани в последнее время важная роль для выявления патологии гепатобилиарной системы отводится современным методам медицинской интраскопии и, в частности, **компьютерной томографии (КТ)**. Для проведения исследования используются аппараты с шагом сканирования от 2 до 8 мм и толщиной среза 2–4 мм. На первом этапе всем обследованным детям проводится стандартное исследование в виде серии снимков, достаточной для визуализации печени, желчного пузыря и общего желчного протока. В автоматическом режиме устанавливается начальный и конечный уровень сканирования, вводятся параметры томограммы (толщина слоя сканирования, шаг стола, параметры режима работы трубки). Затем аппарат последовательно выполняет исследование по заданной программе. По показаниям используется ручной режим сканирования.

Компьютерные томограммы оцениваются качественно и количественно. Качественный анализ включает в себя визуальную оценку томограмм: определяется локализация, форма, контуры, структура как печени, так и желчного пузыря. При количественной оценке определяются денситометрические показатели по шкале Хаунсфилда. Денситометрический показатель паренхимы печени у здоровых детей составляет 56–70 ед. Н. Воспалительная инфильтрация (гепатит) сопровождается снижением денситометрического показателя до 30–40 ед. Н. Жировая дистрофия характеризуется более выраженным снижением показателя плотности до 0–20 ед. Н. Для участков фиброза характерно очаговое повышение денситометрического показателя более 70 ед. Н. Нелитогенная желчь имеет плотность от 4 до 10 ед. Н. Литогенная желчь – от 20–40 ед. Н. Для холестериновых конкрементов характерен индекс в интервале от 30 до 50 ед. Н. В отличие от них, кальцийсодержащие конкременты, как наиболее плотные образования, имели денситометрический индекс более 100 ед. Н.

Среди других рентгенологических методов наибольшую распространенность в диагностике ЖББ до последнего времени имеет **холестихолопангиография**. Она так же, как и УЗИ, позволяет определить количество, размеры и форму конкрементов, их локализацию, мобильность и, самое главное, их прозрачность для рентгеновских лучей, т.к. от этого во многом зависит тактика лечения. По мнению ряда авторов, метод позволяет не только выявить конкременты, но и определить их состав. Так, холестериновые камни имеют невысокую интенсивность и при вертикальном положении больного плавают в желчи, занимая положение в верхнем отделе ЖП. Смешанные и пигментные камни, ко-

торые содержат в своем составе соли кальция, имеют большую плотность и из-за своей тяжести, как правило, располагаются на дне пузыря. Недостатком данного метода является возможность аллергической реакции на контрастное вещество, малая информативность при нарушении концентрационной функции желчного пузыря или выделительной функции печени, механической обтурации протоков.

Одним из высокоинформативных современных видов диагностики ЖКБ, который нашел свое применение у детей, является **эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)**. Этот метод позволяет определить состояние желчного пузыря, поджелудочной железы, а также протоков, включая внутривнутрипеченочные и панкреатический. Диагностическая ценность ЭРХПГ достигает 98%.

По диагностической значимости ЭРХПГ не уступает метод **магниторезонансной томографии (МРТ)**. Разработанная в последние годы технология проведения магниторезонансной холангиопанкреатографии (МРТ-РХПГ) позволяет провести исследование в детском возрасте и исключает необходимость в использовании инвазивной методики и лучевой нагрузки в виде ЭРХПГ.

Дополнительным методом диагностики заболеваний гепатобилиарного тракта является **динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ)**. Применение короткоживущих радиоизотопов, малая инвазивность, высокая технологичность и информативность делают эту процедуру относительно безопасной и доступной для детей с различной патологией гепатобилиарной системы. Это радиоизотопное исследование позволяет оценить поглотительную и выделительную функцию печени, концентрационную и сократительную функцию желчного пузыря. Кроме того, метод позволяет диагностировать нарушения функции сфинктерного аппарата – сфинктера Одди, Люткиенса, а также наличие дуодено-гастрального рефлюкса. Относительным противопоказанием к проведению исследования является повышенный уровень прямого билирубина в сыворотке крови. Это связано с особенностями клиренса производных радиофармпрепаратов, слабоконкурентных с билирубином за связь с белком крови, что может снижать информативность метода.

Определенное значение в диагностике заболеваний гепатобилиарного тракта имеет лабораторное исследование крови. Оно позволяет проводить диагностику в двух направлениях. Во-первых, выявить признаки воспалительного процесса – лейкоцитоз, СОЭ, осадочные проб, белковый состав и пр. Во-вторых, выявить нарушение функции

непосредственно печени и желчевыводящих путей – лактатдегидрогеназа, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, трансаминазы (АЛТ и АСТ), общий холестерин и его фракции, неэстерифицированные жирные кислоты, желчные кислоты. При развитии НЖБП иногда обнаруживается умеренное повышение активности АЛТ и АСТ (в 1,5–2 раза), уровень щелочной фосфатазы, билирубина повышается редко, белково-синтетическая функция печени сохранена. Наиболее часто выявляется гипертриглицеридемия. При обменно-воспалительных заболеваниях (ЖКБ, холестероз желчного пузыря) возможно незначительное повышение маркеров холестаза – щелочной фосфатазы, билирубина, γ -глутаматтранспептидазы. Однако следует помнить, что изменение многих показателей может иметь место не только при патологии гепатобилиарной системы, но и при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также вирусных, лекарственных, токсических и аутоиммунных гепатитах, первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, болезнях накопления.

Для исключения паразитозов и гельминтозов необходимо проводить специфические исследования крови и кала.

Лечение

Основным подходом к лечению патологии гепатобилиарной системы при развитии МС является широкое использование немедикаментозных средств, направленных на уменьшение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек (курение, алкоголь), повышение физической активности. Немедикаментозное лечение – более физиологичное, доступное и не требует больших материальных затрат. При необходимости медикаментозная терапия проводится параллельно. Важными компонентами помимо мотивации и образования могут стать поддержка и поощрение не только со стороны врача-специалиста, но и со стороны близких – родителей, друзей и пр.

Доказано, что снижение массы тела у больных детей на 8–10% от исходной сопровождается уменьшением массы висцерального жира, что, как правило, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину.

При назначении диетотерапии необходимо соблюдать принципы сбалансированного питания – диета должна содержать достаточное количество белков, жиров растительного происхождения, микроэлементов и витаминов. Кроме того, важно помнить, что нельзя полностью исключать из рациона детей и подростков животные жиры, т.к.

холестерин является источником синтеза всех стероидных гормонов, включая половые. Следует ограничить прием поваренной соли независимо от того, есть ли признаки артериальной гипертензии, а также специи и различные приправы (кетчуп, майонез, соусы и др.).

Целесообразно постепенно приучать ребенка к субкалорийной диете, чтобы ограничения в еде, способные вызвать депрессивные изменения настроения, не были бы слишком травматичными. Рекомендуется 5-разовый прием пищи: на завтрак должно приходиться 25–30% суточного калоража, на обед – 35–40%, на ужин – 10–15%. Второй завтрак и полдник должны укладываться в 10%. Пищу дают в отварном, тушеном или запеченном виде.

Рацион составляется с учетом «пищевой пирамиды»: чувство насыщения обеспечивают продукты, употребляемые без ограничения (нежирное мясо, рыба, свежие овощи и др.), потребность в сладком – ягоды, фрукты. Также рекомендуется употребление продуктов, обладающих липолитическим эффектом (ананас, огурец, лимон), усиливающих термогенез (зеленый чай, минеральная вода, морепродукты).

Следует ограничить прием жирных и жареных продуктов, а также специй и различных приправ (кетчуп, майонез, соусы и др), перейти на низкожирные продукты (1% молоко и кефир, обезжиренные творог и йогурты и пр.), нежирные сыры («Адыгейский», «Сулугуни», «17% Ольтермани» и пр.), исключить потребление консервов, шоколада, мороженого, свежей выпечки, лимонадов и других сладких газированных напитков. Важно устранить привычку есть на ночь (прекращать прием пищи за 2 часа до сна) и «на ходу» – бутерброды, чипсы, сухарики и пр.

Большое значение придается пищевым волокнам, к которым относятся полисахариды (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектиновые вещества и др.) и лигнины. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диетологов необходимое потребление ребенком пищевых волокон должно составлять (в граммах): возраст ребенка + 5. Например, в 5 лет ребенок должен потреблять 10 г пищевых волокон, в 16 лет – 21 г.

Патогенетически обосновано применение пшеничных отрубей. Механизм действия отрубей заключается в сокращении времени пассажа пищи по кишечнику, что приводит к уменьшению взаимодействия кишечных бактерий и желчных кислот. Снижается скорость деконъюгации первичных ЖК, изменяется их метаболизм, что в конечном итоге приводит к снижению уровня холестерина и триглицеридов, уменьшению литогенности желчи.

К сожалению, применение отрубей для лечения детей и подростков осложняется их низкими органолептическими свойствами, а также распространенным побочным эффектом в виде метеоризма. Эти факторы резко снижают приверженность к лечению детей и подростков с метаболическим синдромом.

Единственным лекарственным препаратом на основе пищевых волокон, зарегистрированным в России, является **Мукофальк®**, содержащий в своем составе гидрофильные волокна наружной оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata, psyllium*). Препарат не только является уникальным источником пищевых волокон, но и обладает как послабляющим, так и антидиарейным эффектом (в зависимости от дозы), а также гиполипидемическим и пребиотическим действием.

Мукофальк® выпускается в форме гранул для приготовления суспензии и состоит в основном из эпидермиса, где концентрируется 20–30% слизеподобных веществ. Из всех видов растительных объемформирующих растворимых волокон семена *Plantago ovata* обладают наибольшей способностью абсорбировать воду. Гидрофильные пищевые волокна оболочки семян *Plantago ovata* не расщепляются ферментами тонкой кишки, достигая толстой кишки в неизменном виде, где и оказывают свое действие.

Псиллиум состоит в основном из углеводов (>90%) и, кроме того, содержит небольшое количество растительных белков (3–4%), минеральных и иных компонентов (3–4%). Содержит 85% растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизь, часть гемицеллюлозы. Основной действующий компонент – слизеподобный гидроколлоид, представляющий собой арабиноксилан, обладающий крайне высоким показателем набухаемости и водоудержания.

Терапевтические эффекты Мукофалька выражены в уникальном сочетании различных фракций пищевых волокон:

- Фракция А (15–20%) – нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями фракция является своего рода балластным веществом, нормализующим моторику кишечника, влияющим на осмотическое давление, привлекая жидкость в просвет кишки и формируя объем кишечного содержимого.
- Фракция В – активная гелеформирующая, частично ферментируемая, отвечает за послабляющее действие препарата, увеличивая объем содержимого кишечника (за счет связывания воды),

обеспечивая размягчение стула, физиологическую смазку стенки кишечника и скольжения каловых масс, обеспечивает гиполипидемический эффект, связывая желчные кислоты и повышая их экскрецию с калом, оказывает закрепляющее действие при диарее, адсорбируя экзо- и эндотоксины, трансформируя жидкое содержимое кишечника в более вязкую массу и увеличивая в таких случаях время транзита по кишечнику.

- Фракция С – быстроферментируемая фракция, которая замедляет постпрандиальную эвакуацию из желудка и обладает выраженными пребиотическими свойствами. Стимулирует рост бифидо- и лактобактерий и образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Основные показания к применению Мукофалька:

- хронический запор (в том числе при беременности и после родов);
- синдром раздраженного кишечника;
- дивертикулярная болезнь;
- геморрой и трещины анального прохода, послеоперационный период (для размягчения консистенции кала);
- диарея (поддерживающая терапия);
- дислипидемия;
- язвенный колит и болезнь Крона;
- дисбиоз (дисбактериоз) кишечника;
- в составе комплексной терапии при ожирении.

Для снижения веса можно рекомендовать еженедельные разгрузочные дни, особенно коллективные (семейные), которые могут быть кефирными, творожными, мясо-овощными, рыбо-овощными.

Полное голодание строго противопоказано, т.к. оно провоцирует стресс и усугубляет метаболические нарушения.

Большое значение в лечении имеет лечебная физкультура. Для людей с ожирением, которым сложно выполнить многие физические упражнения, рекомендуются танцы, плавание, водная аэробика, катание на велосипеде, лыжах, а также обычная утренняя зарядка, прогулки и туризм. *Противопоказаны занятия тяжелой атлетикой, боксом, участие в кроссах и соревнованиях.* Наиболее эффективными являются регулярные, низкоинтенсивные, несилловые тренировки. Не утрачивают своего значения физиопроцедуры – контрастный душ, гидромассаж и пр.

Следует помнить, что фармакологические препараты – это лишь дополнение, а не альтернатива изменениям режима питания и физической активности, спектр лекарственных средств, используемых для коррекции нарушений липидного и углеводного обмена в детском возрасте, очень ограниченный.

В частности в качестве гипохолестеринемических средств у взрослых используются препараты различных фармакологических групп: статины, дериваты фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, пробуркол, никотиновая кислота и ее производные. Однако действие этих препаратов у детей еще недостаточно изучено. Средства, снижающие аппетит (фепрапон, мазиндол, пондерал и др.) противопоказаны, т.к. могут вызвать нежелательные психотические эффекты.

Для коррекции пищевого поведения рассматривается возможность назначения в индивидуальном порядке детям 10 лет и старше ингибитора активности липазы (**орлистат**). Использование аноректиков центрального действия (сибутрамин) ограничено, т.к. бесконтрольное применение этих средств в педиатрической практике может быть сопряжено с нежелательными для здоровья последствиями.

В последние годы большое внимание уделяется продуктам функционального питания и биологически активным добавкам. Эссенциальные фосфолипиды пищи (**лецитин**), содержащие в своем составе незаменимые полиненасыщенные желчные кислоты, нормализуют липидный спектр крови, улучшают функциональное состояние гепатобилиарной системы, оптимизируют гормональную активность.

Для коррекции патологических состояний, связанных с хронической тканевой гипоксией, к каким можно отнести ожирение и ассоциированный с ним МС, используются средства на основе L-карнитина (Карнитон, Элькар). Как известно, L-карнитин – это природное вещество, родственное витаминам группы В, участвующее в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются β-окислению с образованием АТФ и ацетил-КоА. L-карнитин улучшает белковый и жировой обмен, угнетает анаэробный гликолиз и образование кетокислот, уменьшает степень лактоацидоза, способствует экономному расходованию гликогена. Оказывает анаболическое и липолитическое действие.

В коррекции нарушений функции гепатобилиарной системы особое место отводится лекарственным средствам на основе урсодезоксихоловой кислоты (УДХК). УДХК обладает гепатопротективным, литоли-

тическим, умеренным иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим действием, блокирует пролиферативную фазу фиброгенеза и обладает антиоксидантными свойствами. Одним из основных препаратов УДХК, используемых в педиатрической практике, является **Урсофальк®**, который производится в Германии с 1979 г. и является референтным препаратом УДХК в Европейском союзе.

Показаниями для назначения УДХК являются:

- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- хронический активный гепатит;
- кистозный фиброз;
- атрезия внутриспеченочных желчных путей;
- холестаз при парентеральном питании;
- алкогольное поражение печени;
- профилактика поражения печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков;
- холестериновые камни желчного пузыря;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- билиарный рефлюкс-эзофагит и рефлюкс-гастрит;
- состояние после резекции желудка, кишечника;
- дисфункция билиарного тракта.

Урсофальк® выпускается в двух формах – суспензия и капсулы, что позволяет применять УДХК у детей с первых дней жизни. Противопоказаниями к назначению могут служить острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, острые и хронические поражения поджелудочной железы, повышенная чувствительность к препарату.

По показаниям могут использоваться препараты из группы холеретиков и холекинетиков, в частности, содержащие в своем составе желчь. Среди средств этой группы используются Аллохол, Холензим и др. Это комбинированные препараты, которые оказывают желчегонное действие, увеличивая количество секретируемой желчи, усиливают внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, стимулируют моторику кишечника. Противопоказаниями для их применения являются: обтурационная желтуха, острый холецистит, острый панкреатит, острый гепатит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Препаратами растительного происхождения, широко используемыми в педиатрической практике, являются: Хофитол, Холосас, Холагогум, Фламин, Галстена и др. Так, фармакологический эффект

Хофитола обусловлен входящим в состав артишока биологически активных веществ. Цинарин обладает мягким желчегонным, а также гепатопротективным действием. Аскорбиновая кислота, витамины В₁ и В₂, каротин, инулин нормализуют обменные процессы, оказывают пребиотическое действие. В детской практике препарат используется в виде раствора и таблеток. Холосас содержит экстракт из плодов шиповника, оказывает желчегонное, гепатопротективное, противовоспалительное, мочегонное действие. С осторожностью назначают пациентам с повышенным уровнем глюкозы в крови за счет наличия сахара. Галстена является гомеопатическим средством, действие которого обусловлено входящими в его состав растительными природными компонентами. Производится в форме капель (спиртовой раствор) и таблеток.

В качестве фитотерапии с лечебной целью используются настои и отвары следующих трав: бессмертник песчаный, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, календула лекарственная, пижма обыкновенная, расторопша пятнистая, ромашка аптечная, тысячелистник обыкновенный, барбарис обыкновенный.

Для коррекции гипоталамо-гипофизарных нарушений используют ноотропные препараты, улучшающие микроциркуляцию и трофику головного мозга. С целью коррекции вегетативных нарушений возможно назначение комплексных препаратов барбитуратов, эрготамина и алкалоидов красавки (Беллоид, Беллатаминал), седативных средств растительного происхождения (настойки пустырника, валерианы, боярышника, пиона, Ново-пассит, Персен и др.)

Для повышения чувствительности к инсулину показано применение бигуанидов (Метформин), которые понижают глюконеогенез, тормозят всасывание глюкозы в кишечнике, снижают ИР и улучшают секрецию инсулина.

Для коррекции метаболического и микробного статуса кишечника целесообразно использовать пре-, про- и синбиотики (Мукофальк®, лактулоза, Закофальк®, Хилак-форте, Нормофлорин D и др.), которые приводят к восстановлению нормального состава микрофлоры и защитного кишечного барьера, способствуют восстановлению энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот, нормализации липидного и углеводного обмена.

Одним из лекарственных препаратов, используемых для этих целей является **Мукофальк®**, содержащий в своем составе гидрофильные волокна наружной оболочки семян подорожника овального

(*Plantago ovata, psyllium*). Препарат не только является уникальным источником пищевых волокон, но и обладает пребиотическим, а также гиполипидемическим действием.

По своим гиполипидемическим свойствам Мукофальк® сопоставим со статинами и фибратами (табл. 2) и превосходит некоторые разновидности пищевых волокон (табл. 3).

Таблица 2

Эффективность различных антигиперлипидемических препаратов*

Лекарственные средства	ЛПНП, %	Триглицериды, %	ЛПВП, %
Статины	18–55	7–30	5–15
Никотинаты	5–25	20–50	15–35
Фибраты	5–20	20–50	10–20
Секвестранты желчных кислот	17–30	0–5	3–5
Рыбий жир	0–5	0–5	0–5
Фитостеролы	10–15	0–5	0–5
Псиллиум (<i>Plantago ovata</i>) (Мукофальк®)	10–15	0–5	0–5

*Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. Expert Opin Pharmacother. 2003 Nov;4(11):1901-38

Таблица 3**Эффективность различных пищевых волокон в снижении уровня холестерина в сыворотке крови и печени***

Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
Псиллиум (Мукофальк®)	-34	-53
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

*Anderson, J.W., Jones, A.E., Riddell-Mason, S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *J. Nutr.* 124: 78–83, 1994

Таким образом, в данном учебном пособии изложены современные представления об этиопатогенезе заболеваний гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом, представлены основные подходы к их диагностике, профилактике и лечению. К сожалению, многие аспекты представленной проблемы остаются неизученными. Надеемся, что предложенные рекомендации помогут практикующим врачам – педиатрам, гастроэнтерологам, эндокринологам, врачам общей практики – в их повседневной врачебной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. – М., МЕДпресс-информ, 2009.–199 с.
2. Ильченко А.А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. – М., МИА, 2010.–159 с.
3. Лазебник Л.Б. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М, 2009.–181 с.
4. Маев И.В., Дичева Д.Т. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции // *Consilium Medicum, гастроэнтерология*, 2008, № 2.–С. 33–36.
5. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра // *Лечащий врач*, 2010. № 1.– С. 14–17.
6. Урсофальк в клинической практике. Под ред. Ситкина С.И., – Dr. Falk Pharma GmbH, 2010.–20 с.
7. Anderson J.W. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia:meta-analysis of 8 controlled trials // *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, № 71.– С. 472–479.
8. Доскина Е.В., Кондратьева Л.В. Метаболический синдром – это очень серьезно // *Диабет. Образ жизни,Ж* 2007, № 3.–С. 57–59.
9. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008.–№ 1.–С. 26–35.

Тестовый контроль

1. При лечении заболеваний гепатобилиарной системы у детей с ожирением можно использовать:

- А. Диетотерапию
- Б. ЛФК
- В. Поливитамины
- Г. Гепатопротекторы
- Д. Все перечисленное

2. Какой из перечисленных методов наиболее информативен в установлении причины гепатомегалии?

- А. УЗИ
- Б. Радиоизотопное сканирование печени
- В. Селективная ангиография
- Г. Биохимическое исследование крови
- Д. Биопсия печени

3. Назовите базисные препараты, применяемые в лечении заболеваний гепатобилиарной системы у детей:

- А. Препараты УДХК
- Б. Желчегонные
- В. Антибиотики
- Г. Ферменты

4. При лечении желчной колики не рекомендуется использовать:

- А. Морфин
- Б. Фортрал
- С. Но-шпа
- Д. Баралгин

5. Показания для назначения препарата УДХК:

- А. Холестериновый литиаз
- Б. НАЖБП
- В. Атрезия внутрипеченочных желчных путей
- Г. Холестаз при парентеральном питании
- Д. Гефлюкс-гастрит

6. Повышенная секреция холестерина в желчь обусловлена:

- А. Избыточным поступлением холестерина в печень из плазмы крови
- Б. Усиленным липолизом
- В. Повышением эндогенного синтеза холестерина
- Г. Всеми перечисленными факторами

7. Стадии НАЖБП:

- А. Стеатоз печени (жировая дистрофия печени)
- Б. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
- В. Фиброз печени
- Г. Цирроз печени

8. Гиполипидемическими свойствами обладают:

- А. Статины
- Б. Фибраты
- В. Пищевые волокна
- Г. Ферменты

9. К адипоцитокинам относятся:

- А. Адипонектин
- Б. Лептин
- В. Фактор некроза опухоли
- Г. Холецистокинин

10. Для стеатоза печени характерно содержание жира в гепатоцитах более:

- А. 5%
- Б. 10%
- В. 15%

Учебное издание

Бокова Татьяна Алексеевна

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ,
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАТОЛОГИИ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Учебное пособие

Сдано в набор 19.07.2011

Подписано в печать 02.09.2011

Формат 60x90 ¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная

Тираж 0000 экз. Заказ 2112

Оригинал-макет подготовлен ООО «4ТЕ АРТ»
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1
Тел.: (495) 234-40-88