

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.М. ОСМАНОВ², И.В. БЕРЕЖНАЯ¹, К.А. КОЛЬЦОВ¹, О.В. ДЕДИКОВА¹, А.Е. КУЧИНА¹, Ю.О. САЗАНОВА¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ

В ТЕРАПИИ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ

Каждый педиатр в своей практике ежедневно сталкивается с проблемой диагностики и лечения запора у детей. По данным социологического опроса родителей и врачей, в среднем каждый третий ребенок имеет задержку опорожнения кишечника. Согласно Римским критериям VI 2016 года, для детей от 0 до 4 лет диагноз функционального запора ставится на основании диагностических признаков, которые отличаются для детей старше 4 лет. В данной статье рассмотрены механизмы развития запоров у детей разных возрастных групп, обсуждается влияние микробиоты на развитие моторных и нейросенсорных нарушений кишечника. Использование пробиотиков в терапии запоров до настоящего времени является спорным. В статье приведены последние исследования эффективности разных пробиотических штаммов при терапии запоров у детей. На сегодняшний день при использовании моноштаммовых пробиотиков доказан эффект при запорах только у *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938).

Ключевые слова: запоры, дети, пребиотики, пробиотики, короткоцепочечные жирные кислоты, *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), функциональные нарушения ЖКТ, Римские критерии IV.

I.N. ZAKHAROVA¹, I.M. OSMANOV², I.V. BEREZHNYAYA¹, K.A. KOLTSOV¹, O.V. DEDIKOVA¹, A.E. KUCHINA¹, Yu.O. SAZANOVA¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Z.A. Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital Z.A. of the Moscow Department of Healthcare

PROSPECTS FOR USING PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF CONSTIPATION IN CHILDREN

Every paediatrician faces the problem of how to diagnose and treat constipation in children in the daily practice. According to the sociological survey of parents and doctors, on average every third child has a delay in evacuating stool. According to the 2016 Rome VI criteria, the diagnosis of functional constipation in children from 0 to 4 years of age is based on diagnostic signs that differ for children older than 4 years old. This article considers the mechanisms of constipation development in children of different age groups, and discusses the influence of microbiota on the development of motor and neurosensory intestinal disorders. The use of probiotics in constipation therapy is still controversial. The article presents recent studies of the efficacy of different probiotic strains in the treatment of constipation in children. So far, only *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) has a proven effect for the treatment of constipation in using monostam probiotics.

Keywords: constipation, children, prebiotics, probiotics, short chain fatty acids, *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), functional disorders of the gastrointestinal tract, Rome VI criteria.

Каждый педиатр в своей практике практически ежедневно сталкивается с проблемой диагностики и лечения запоров у детей. Распространенность данной патологии среди взрослых составляет около 17–20% [1]. Однако до настоящего времени статистические данные отличаются в разных странах и составляют от 4 до 45% в зависимости от региона. В крупных городах России частота запоров у взрослых составляет от 15 до 30% (например, в Москве 16,5%) [2]. По данным опроса родителей и врачей, в среднем каждый третий ребенок имеет задержку опорожнения кишечника. В популяционном исследовании, проведенном в Центральном, Северном и Южном федеральных округах РФ, частота запора выявлена у 59% детей разного возраста [3]. По данным детских неврологов, среди детей с поражением центральной нервной системы запорами страдают более 2/3 детей. На статистические показатели влияет множество факторов, например неоднородность групп по возрасту, разные критерии оценки запоров, сопутствующие заболевания [4].

Чаще первоначальные проявления запора отмечаются на первом году жизни ребенка и связаны с алиментарными причинами. Запоры, связанные с врожденной аномалией развития кишечника, метаболическими расстройствами, патологией нервной системы, занимают не более 5%, а остальные 95% составляют функциональные запоры [5]. Функциональный запор представляет собой расстройство кишечника, которое проявляется симптомами затрудненной, редкой или неполной (незавершенной) дефекации. Согласно Римским критериям VI (2016 года), у детей от 0 до 4 лет диагноз функционального запора ставится на основании диагностических признаков, которые отличаются для детей старше 4 лет. Диагностические критерии функционального запора разработаны специально для детей от рождения до 4 лет и для детей старше 4 лет (табл. 1) [4].

Патофизиология функциональных запоров имеет мультифакторный генез. Имеют значение замедленный транзит по кишке, эозинофильное воспаление на фоне пищевой аллергии, психогенный страх дефекации,

наследственный вариант, нарушение метаболизма микробиоты кишечника и другие (табл.2).

Формирование микробиоты кишечника ребенка начинается еще внутриутробно, а затем сразу после рождения [12]. Основной состав микробиоты кишечника – это анаэробы, в процессе своей жизнедеятельности вырабатывающие определенные метаболиты. Метаболиты кишечных бактерий называются короткоцепочечными жирными кислотами (КЖК) («short chain fatty acids» - SCFA). КЖК – это основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. При анаэробном брожении углеводов (неперевариваемой клетчатки, сложных углеводов) образуются уксусная (ацетат), пропионовая и масляная кислоты (бутират), которые участвуют в метаболизме глюкозы, липидов и др. Например, ацетат (уксусная кислота) является энергетическим субстратом для поперечнополосатых мышц (например, сердечной), ткани почек и мозга, а также продуктом метаболизма некоторых видов бифидо- и лактобацилл. Бутират (масляная кислота) стимулирует рост и пролиферацию энтероцитов, улучшает кровоток в слизистой, являясь основным энергетическим субстратом клеток кишечника (обеспечивает до 70% энергии), регулируя метаболические и сигнальные процессы ЖКТ.

В периоде новорожденности формируются физиологические механизмы взаимодействия между нервами и мышцами, координация двигательной функции ЖКТ [13]. В научных исследованиях показано, что у стерильных животных выявляются расстройства двигательной активности кишечника, с морфологическими и функциональ-

ными изменениями нервно-мышечной ткани кишки [14]. Двигательная активность ЖКТ и кишечная микробиота находятся в постоянном взаимодействии. С одной стороны, нормальная двигательная активность ЖКТ сохраняет равновесие микробиоты и защищает от развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, с другой стороны, адекватная метаболическая активность микробиоты поддерживает pH среды, активирует двигательную активность ЖКТ. Концентрация микробов в терминальном отделе тонкой кишки может достигать 10⁹ КОЕ/мл, за баугиниевой заслонкой увеличивается до 10¹² КОЕ/мл. Кишечная микробиота представлена в основном анаэробами, такими как *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium* [15]. Изучение микробиоты с помощью ПЦР кала, путем выявления последовательностей 16S рРНК, а также посредством определения КЖК показало, что соотношение аэробов и анаэробов в толстой кишке 1:10, что возможно только при значимо низкой концентрации кислорода в просвете кишки и способствует ее нормальной метаболической активности [16]. В процессе метаболизма полисахаридной фракции клетчатки анаэробы производят водород и метан. Оба газа выводятся из организма при дыхании, на чем основаны методы измерения активности кишечной микробиоты посредством дыхательного водородного теста. Метан является инертным газом, однако доказано, что именно он влияет на замедление транзита по кишечнику [17]. В основном продуцентами метана являются *Clostridium*, *Bacteroides* и *Methanobrevibacter smithii*.

Таблица 1. Диагностические критерии функционального запора у детей

| K59.4 (G6) Диагностические критерии младенческой дисхезии у детей младше 9 месяцев | |
|--|---|
| Основные критерии | Дополнительные критерии |
| По крайней мере 10 минут натуживания, беспокойства и плача (крика) с дефекацией мягким калом, при отсутствии других заболеваний | Нет |
| K 59.0 (G7) Диагностические критерии функционального запора у детей от 10 месяцев до 4 лет | |
| Основные критерии: не менее 2 из перечисленных симптомов | Дополнительные симптомы: не менее 2 из перечисленных симптомов |
| 1) 2 и менее дефекации в неделю; 2) наличие эпизодов избыточного накопления кала в кишечнике; 3) эпизоды болезненных и/или затрудненных дефекаций; 4) большой диаметр калового цилиндра; 5) определяются каловые массы (каловые камни) в просвете прямой кишки после акта дефекации у ребенка, обученного туалетным навыкам | 1) один эпизод недержания кала в неделю у ребенка, обученного туалетным навыкам; 2) каловый цилиндр большого размера (способного «закупорить» слив в унитазе) для детей, обученных туалетным навыкам |
| K 59.0 (H3a) Диагностические критерии функционального запора у детей старше 4 лет | |
| Основные признаки: не менее 2 признаков 1 раз в неделю в течение 1 месяца. Используется при недостаточности симптомов диагностики СРК с запором | Дополнительные признаки |
| 1) 2 и менее дефекации в неделю; 2) один или более раза в неделю эпизод недержания кала; 3) эпизоды намеренного удержания кала (страх горшка); 4) эпизоды болезненной или затрудненной дефекации; 5) обнаружение каловых масс (каловых камней) в просвете прямой кишки после акта дефекации; 6) наличие калового цилиндра большого размера (способного «закупорить» слив в унитазе) | Нет |

Изучая механизмы развития функциональных запоров, все больше накапливается информации о влиянии совокупности причин на моторику кишечника: наследственно обусловленное уменьшение числа клеток Кахаля, особенности адренергической и серотонинергической регуляции, обмена желчных кислот, снижение тонуса ректосигмоидной зоны после приема пищи обычной калорийности и др. [18–20]. Многие работы доказывают, что у пациентов со стойкими запорами имеет место уменьшение разнообразия кишечной микрофлоры, особенно значимо уменьшение количества метаногенных бактерий (в частности, *Methanobrevibacter smithii*), что приводит к нарушению утилизации водорода и развитию воспаления в кишечнике [14]. В некоторых исследованиях показано, что применение пребиотиков оказывало селективное влияние на рост бифидобактерий и изменение их ферментативной активности, что воздействовало на моторику не только толстой кишки, но и других отделов ЖКТ: нижнего сфинктера пищевода и желудка [21, 22]. По данным экспериментальных исследований на животных показано, что микроорганизмы оказывают прямое воздействие на нейроэндокринную функцию кишечника, изменяя его моторную и сенсорную активность [23, 24]. Некоторые виды *Lactobacillus* синтезируют оксид азота и нейромедиаторы, уменьшая воспалительный ответ [23]. Применение антибиотиков нарушает равновесие микробиоты, что сопровождается увеличением экспрессии субстанции P и появлением гиперчувствительности толстой кишки [24]. Некоторые штаммы *Lactobacillus* модулируют

абдоминальную боль за счет индукции опиоидных и каннабиноидных рецепторов [25].

Таким образом, ясно, что взаимоотношения микробиоты и хозяина – это сложный механизм, который проявляется изменениями местного и общего иммунного ответа, целостности эпителия кишки и воспаления, оси «головной мозг – кишечник». Нарушение любого звена проявляется прямыми и/или опосредованными влияниями на функцию и морфологию мышечных и нервных клеток кишечника [26].

Учитывая многообразие факторов, влияющих на транзит каловых масс по кишке, высокий риск осложнений как в раннем возрасте, так и у взрослых пациентов, возможности эффективной терапии постоянно пересматриваются в зависимости от новых исследований. Первый и значимый фактор – это диетотерапия. У детей раннего возраста сложно различить функциональные нарушения ЖКТ, в число которых входит и запор, от гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) [27]. Когда ребенок находится на грудном вскармливании, можно использовать тест диетодиагностики: кормящая женщина полностью исключает продукты, содержащие белок коровьего молока, из своего рациона питания (молоко, сметану, сыр, творог, йогурты, кефир и т. д.), а также говяжье и телячье мясо. Нередко кровь в стуле исчезает через 2–3 дня, срыгивания и диарея – в течение 2 недель, запоры – через 3–4 недели. Улучшение состояния кожи отмечается через 3–4 недели. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, проводится постепенный

Таблица 2. Основные механизмы развития функциональных запоров у детей [4, 6–11]

| | |
|---|---|
| Осознанное удержание кала ребенком | При длительном стоянии каловых масс в просвете кишки увеличивается реабсорбция воды из фекалий, увеличивается их плотность и объем. Дефекация становится болезненной, что запускает «порочный круг» и усугубляет задержку кала. Чем дольше отсутствует лечение, тем больше осложнений возникает: недержание кала, каломазание, нарушение физиологического рефлекса к дефекации |
| Замедленный транзит каловых масс по кишечнику | Нарушение двигательной активности кишечника («ленивый кишечник») связывают с количеством и активностью клеток Кахаля в стенке кишки. Известно, что клетки Кахаля локализованы в интерстиции между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками. Они по свойствам и внешне похожи на нервные клетки. Клетки Кахаля формируют структуру, похожую на сеть, и являются посредниками в передаче нервного импульса от симпатической и парасимпатической нервной системы к гладкомышечной клетке. Дети со стойкими, как правило наследственными, запорами имеют уменьшенное количество этих клеток в стенке кишки |
| Семейный вариант запоров | В литературе часто описывают семейные варианты запоров, однако до настоящего времени нет достоверных генетических маркеров, подтверждающих их наследственный характер |
| Стрессовые ситуации | Раннее и неадекватное обучение туалетным навыкам часто вызывает протест у детей, не готовых к высаживанию на горшок, что приводит к задержке каловых масс вначале неосознанно, а далее это закрепляется |
| Диетические нарушения | Раннее неадекватное введение новых «недетских» продуктов в рацион ребенка может привести к задержке переваривания и замедлению пассажа по кишечнику. Имеют значение недостаточный питьевой режим, а также употребление пищи, обедненной клетчаткой |
| Пищевая аллергия к белкам коровьего молока | Аллергическое воспаление приводит к отеку слизистой и миграции тучных клеток в очаг воспаления. Известно, что тучные клетки влияют на висцеральную гиперчувствительность и двигательную активность ЖКТ. У пациентов с рефрактерными к стандартной терапии запорами выявлено увеличенное количество мастоцитов в слизистой, особенно вокруг нервных окончаний. При развитии эозинофильного колита в биоптатах выявляется большее количество эозинофилов, чем у здоровых детей (более 20 в поле зрения) |
| Влияние микробиоты на моторику кишечника | Микробиота представляет собой сложный «дополнительный орган» с высокой метаболической активностью. Микроорганизмы вырабатывают биологически активные вещества: короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и газы, биологически активные субстанции, которые влияют на двигательную активность кишечника и воспаление |

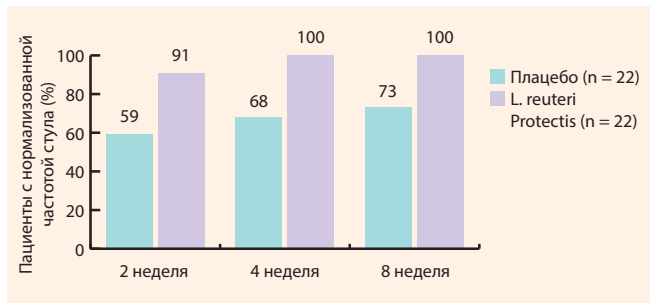
перевод (в течение нескольких дней) на смеси на основе высокогидролизованного белка (казеиновые или сывороточные) или аминокислоты. Диагностической точкой считаются две недели от момента полного перевода на лечебную формулу. При тяжелом течении заболевания или при отсутствии эффекта ребенок переводится на аминокислотную формулу. Если запор связан с АБКМ, то положительный эффект диетической коррекции подтверждает диагноз [28]. Для детей старшего возраста рацион питания составляется на основе нормального содержания белков и жиров, но с увеличением объема сложных углеводов и клетчатки и снижением доли простых углеводов [29]. Растительные высокогидрофильные волокна из семян подорожника, камедь рожкового дерева, метилцеллюлоза являются питательным экстрактом для сахаролитической флоры кишечника, что позволяет ей нормально функционировать [30]. Камедь рожкового дерева используется в детских искусственных смесях и продуктах прикорма как пребиотик с высокой эффективностью.

В детской практике спектр лекарственных препаратов при запорах значительно ограничен. Препаратом выбора является полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1,0–1,5 г/кг в течение 3–6 дней с электролитами или без. Высокие дозы необходимы для очищения кишки от плотных каловых масс. Однако не все эксперты согласны с этим и предлагают для ретроградного очищения кишки клизмы [31]. К вопросу очищения кишечника нужно подходить индивидуально, так как для детей, уже знакомых с клизмой, она не оказывает значимого психологического стресса [5]. После полного очищения кишечника рекомендовано снижение дозы ПЭГ до 0,2–0,8 г/кг [27]. По данным систематического обзора показано, что примерно у 80% детей, получавших стандартную терапию, положительный стойкий эффект может быть достигнут через 6–12 месяцев терапии [32]. Однако у 20% эффективность терапии оказалась недостаточной даже через 12 месяцев приема препарата. Как правило, это свидетельствует о том, что не выявлена причина развития запора. Возможно, это свидетельствует об аллергической причине запора. Можно провести пробную элиминационную диету с полным исключением на 3 месяца всех молочных продуктов и глютена (после исключения целиакии на основании отрицательных антител к тканевой трансглутаминазе).

Изучение причин недостаточной эффективности терапии подтолкнуло группу экспертов попробовать пре- и пробиотики в терапии запоров. Ранее взаимосвязь между моторикой и микробиотой кишечника рассматривалась только в направлении сверху вниз, то есть нормальная моторика поддерживает микробиом верхних отделов ЖКТ. При нарушении моторики возникает синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что приводит к развитию воспаления и вторичному нарушению моторики. По данным последних исследований, микробиота играет ведущую роль в развитии моторных, иммунных и сенсорных дисфункций кишечника.

Введение в комплексную терапию запоров пребиотиков оказывает положительный эффект на микробиоту кишечника, поскольку они являются энергетическим суб-

Рисунок. Результаты исследований *Lactobacillus* штамма *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) у детей в терапии запоров в сочетании с коликами



стратом для сахаролитической флоры. На этом основано действие лактулозы. Кроме того, имеет значение осмотический эффект, поскольку к каловым массам привлекается большее количество воды, увеличивая их объем и изменяя структуру в сторону размягчения. Совокупность действия способствует проявлению слабительного эффекта. Однако исследований лактулозы в качестве поддерживающей терапии запоров на данный момент недостаточно [27]. Различные пребиотики добавляются в продукты питания отдельно или в сочетании с пробиотиком, что, по некоторым данным, оказывает положительный эффект в терапии запоров.

Применение пре- и пробиотиков в терапии запоров находит все больше откликов экспертов. В материалах Римского консенсуса IV сделан акцент на возможности применения пре- и пробиотиков, особенно у пациентов, страдающих синдромом раздраженной кишки (СРК) с запором. Возможности использования пробиотиков в терапии запоров имеют важное значение, особенно в группе детей раннего возраста, когда запоры сочетаются с интенсивными коликами, а возможность назначить лекарственные препараты ограничена возрастом малыша. Еще у одного представителя *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35*) изучено влияние на запоры. Исследование проведено в группе 45 детей в возрасте до 10 лет. Основная группа получала *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* (n = 18), группа сравнения – оксид магния (n = 18), а контрольная группа получала плацебо (n = 9). Авторы сообщают о том, что увеличение частоты стула было одинаковым в группах, получавших пробиотик и оксид магния, но в группе, получавшей пробиотик, менее значимы были боли в животе. В этом исследовании обращает на себя внимание недостаточное количество исследованных пациентов, значимая возрастная разница в группах и применение вышеозначенных препаратов на фоне приема лактулозы [33]. Результаты данного исследования не позволяют рекомендовать данный штамм *Lactobacillus* в терапии запоров. Для использования определенных штаммов пробиотиков необходимы дополнительные исследования [34]. Использование пищевых продуктов, обогащенных пробиотиком, не показало достоверной эффективности в терапии запоров у детей. В исследовании 159 детей в возрасте от 3 до 16 лет

использован штамм *Bifidobacterium lactis strain DN-173 010* в молочном продукте. Достоверных различий эффективности данного штамма в терапии запоров авторы не получили [35]. Одно из исследований *Lactobacillus* штамма *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) показало хорошие результаты у детей в терапии запоров в сочетании с коликами (*puc.*) [36]. В исследование включены 44 ребенка 5 месяцев жизни, получавшие коррекцию запоров фруктовым пюре в дозе 0,5 г/кг/сут. Дизайн исследования включал случайную слепую рандомизацию детей, из которых половина получала пищевую добавку, содержащую *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), вторая половина – плацебо. По результатам исследования показано, что уже к концу второй недели частота стула в группе, получавшей пробиотик, увеличилась вдвое, что сохранялось в течение следующих 8 недель. При этом не было достоверной разницы в консистенции стула и частоте колик в обеих группах. То есть положительный эффект выразился именно в увеличении частоты дефекаций [36].

В нескольких других исследованиях у детей на фоне приема *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) на грудном вскармливании достоверно снижалась частота колик по сравнению с группой плацебо. В исследовании приняли участие 80 младенцев младше 5 месяцев на грудном вскармливании, 40 из которых получали *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) в масляном растворе и 40 – плацебо. Эффективность влияния пробиотика отмечена уже с 7-го дня приема и сохранялась на протяжении 3 недель [37]. Уникальность

данного штамма состоит в особенностях метаболизма. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) в процессе своей жизнедеятельности синтезирует КЖК (уксусную и молочную кислоты) с выделением углекислоты и этанола, что меняет pH среды в кислую сторону, подавляя рост грибов и некоторых патогенных микроорганизмов. Синтез некоторых уникальных веществ (реутерин и реутерициклин) оказывает губительное действие на *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Helicobacter pylori* [38]. Синтез гистамина в процессе жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) оказывает прямое влияние на снижение уровня провоспалительного интерлейкина ФНО-α и повышение уровня противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-17 [39].

На сегодняшний день перспективы использования пробиотиков в терапии запоров огромны. Необходимо проведение дополнительных исследований, которые будут включать не только статистические данные о частоте дефекаций, но и влияние определенного штамма на иммунологический, нейромоторный и клинический эффект в период исследования и длительного катамнеза. Использование определенного штамма с доказанной эффективностью в терапии запоров может приводить не только к нормализации моторной функции кишечника, но и к уменьшению воспаления в ЖКТ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

BioGaia®
Clinically Proven Probiotics



БиоГая
помощь
при
запорах

БиоГая пробиотик - при запорах детям и взрослым ^{1,2,3}



5
капель
в день

БиоГая капли
для детей с рождения



1
таблетка
в день

БиоГая жевательные таблетки
Для детей с 3-х лет и взрослых

Литература: 1. Szajewska H, Shamir R (eds): Evidence-Based Research in Pediatric Nutrition. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2013, vol 108, pp 40–48 (DOI: 10.1159/000351483) 2. M. Asburç B, Olğac 1, Oya Balci Sezer 1, Figen Özçay 2. Turkish Pediatric Journal 2013; 56: 1–7. 3. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Paola Coccorullo, MD, Caterina Strisciuglio, MD, Massimo Martinelli, MD, Erasmo Miele, MD, Luigi Greco, MD, and Annamaria Staiano, MD.



Организация, принимающая претензии потребителей в РФ:
Представительство АО Дельта Медикел Промоуэнз АГ (Швейцария) 123001, Москва, Трехпрудный пер., д.4, стр.1.,
тел:+7(495) 981 53 54, <http://delta-medical.ru>, www.биогаия.рф

РЕКЛАМА DMR.BG.18.05.02

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЛИТЕРАТУРА

1. Заседание экспертного совета по проблеме хронических запоров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 21(4): 90-1. The expert council meeting on the problem of chronic constipation. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2011, 21 (4): 90-1.
2. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». *Экспериментальная и клин. гастроэнтерология*, 2011, 3: 68-73. /Prilepskaya SI, Parfenov AI, Lazebnik LB, et al. The prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow according to the MUZA population study. *Experimentalnaya i Klin. Gastroenterologiya*, 2011, 3: 68-73.
3. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О. Распространенность и особенности запоров у детей в России: результаты популяционного исследования. *Вопр. совр. педиатрии*, 2010, 4: 50-56. /Erdes SI, Matsukatova BO. Prevalence and features of constipation in children in Russia: the population study results. *Vopr. Sovr. Pediatrii*, 2010, 4: 50-56.
4. Vandenplas Y, Levy E, Lemmens R, Devreker T. Functional constipation in children. *Consilium Medicum. Pediatriscs (adj.)*, 2017, 1: 66-73.
5. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 258-74.
6. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbene R, Cadei M, Manenti S, Antonelli E, Fanini L, Salerni B. Increase of Colonic Mast Cells in Obstructed Defecation and Their Relationship with Enteric Glia. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012, 57(1): 65-71.
7. Ниязева Н.В., Шёролев А.И., Марей М.В., Сухих Г.Т. Интерстициальные пейсмейкерные клетки. Вестник РАМН. *Актуальные вопросы физиологии*, 2014, 7-8: 17-24. /Niazyeva NV, Schegolev AI, Marey MV, Sukhikh GT. Interstitial pacemaker cells. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. *Aktualnye Voprosy Fiziologii*, 2014, 7-8: 17-24.
8. Mugie SM, Di Lorenzo C, Benninga MA. Constipation in childhood. *Nature reviews Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(9): 502-11.
9. Knowltes CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1): 43-57.
10. King SK, Sutcliffe JR, Ong SY et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(8): 883-92, e234.
11. Sicherer SH. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics*, 2003, 111(6): 1609-1616.
12. Palmer C, Bik E, DiGiulio D et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*, 2007, 5: e177.
13. Hassan B, Butler R et al. Patterns of antropyloric motility in fed healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 87: 95-99.
14. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2560-2568.
15. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 392-397.
16. Neish A. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2009, 136: 65-80.
17. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, Methane and Gastrointestinal Motility. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20: 31-40.
18. Deiteren A, Camilleri M, Burton D, McKinzie S, Rao A, Zinsmeister AR. Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 384-91.
19. El-Salhy M, Seim I, Chopin L, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 14(4): 2783-800.
20. Abrahamsson H, Ostlund-Lindqvist AM, Nilsson R, Simrén M, Gillberg PG. Altered bile acid metabolism in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(12): 1483-8.
21. Piche T, Zerbib F, Varannes S et al. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278: 578-584.
22. Ropert A, Cherbut C, Roze C et al. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*, 1996, 111: 289-296.
23. Lamine F, Firoamonti J, Bueno L et al. Nitric oxide released by *Lactobacillus farciminis* improves TNBS-induced colitis in rats. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39: 37-45.
24. Verdu E, Bercik P, Verma-Gandhu M et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*, 2006, 55: 182-190.
25. Rousseaux C, Thuru X et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Med*, 2007, 13: 35-37.
26. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.
27. Ванденлас И., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии или функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. *Принципы дифференциальной диагностики и диетотерапии*, 2016, 16: 110-114. /Vandenplas I, Zakharova IN, Dmitrieva YuA. Gastrointestinal manifestations of food allergies or functional disorders of the gastrointestinal tract. *Principy Differencialnoy Diagnostiki i Dietoterapii*, 2016, 16: 110-114.
28. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*, 2007, 92: 902-8.
29. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: Role in irritable bowel syndrome. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 15: 1-16.
30. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*, 2016, 26(5): 99-103. /Sheptulin AA, Vise-Khripunova MA. Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: are there any fundamental changes? *Ros Zhurn Gastroenterol Hepatol Koloproktol*, 2016, 26 (5): 99-103.
31. Miller MK, Dowd MD, Friesen CA, Walsh-Kelly CM. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(2): 115-9.
32. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(3): 256-68.
33. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int*, 2007, 49(4): 485-90.
34. Horvath A, Szajewska H. Probiotics, Prebiotics, and Dietary Fiber in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *Probiotics, Prebiotics, Dietary Fiber and FGD*, 2013, 108: 40-48. doi: 10.1159/000351483.
35. Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, Crastes N, Perrin C, Reitsma JB, Norbruis O, Szajewska H, Benninga MA. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatrics*, 2011, 127(6): 1392-9. doi: 10.1542/peds.2010-2590.
36. Coccurolo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr*, 2010, 157(4): 598-602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
37. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2013, 162(2): 257-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
38. Morita H, Toh H, Fukuda S, Horikawa H, Oshima K, Suzuki T, Murakami M, Hisamatsu S, Kato Y, Takizawa T, Fukuoka H, Yoshimura T, Itoh K, O'Sullivan DJ, McKay LL, Ohno H, Kikuchi J, Masaoka T, Hattori M. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production. *DNA Res*, 2008, 30, 15(3): 151-61. doi: 10.1093/dnares/dsn009.
39. Castiblanco GA, Yucel-Lindberg T, Roos S, Tvetman S. Effect of *Lactobacillus reuteri* on Cell Viability and PGE2 Production in Human Gingival Fibroblasts. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2017, 9(3): 278-283.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Захарова Ирина Николаевна** – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, член Исполкома Союза педиатров России, почетный профессор НЦЗД РАН
- Османов Исмаил Магомедович** – д.м.н., профессор, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы, главный внештатный детский специалист-нефролог г. Москвы
- Бережная Ирина Владимировна** – к.м.н., окружной детский гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
- Кучина Анастасия Евгеньевна** – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
- Сазанова Юлия Олеговна** – аспирант педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
- Кольцов Константин Анатольевич** – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
- Дедикова Ольга Валерьевна** – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ