

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107>

Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций

Бельмер С. В.¹, Гурова М. М.^{2,9}, Звягин А. А.³, Корниенко Е. А.², Налётов А. В.⁴, Нижевич А. А.⁵, Новикова В. П.², Печкуров Д. В.⁶, Приворотский В. Ф.², Тяжева А. А.⁶, Файзулина Р. А.⁷, Хавкин А. И.^{8,9}

¹ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Островитянова, 1, Москва, 117513, Россия

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

³ ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия

⁴ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», пр. Ильича, 16, г. Донецк, 283003, Россия

⁵ ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, 450008, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Чапаевская, 89, Самара, 443099, Россия

⁷ ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Россия

⁸ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева Министерства здравоохранения РФ, ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия

⁹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

Для цитирования: Бельмер С. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Налётов А. В., Нижевич А. А., Новикова В. П., Печкуров Д. В., Приворотский В. Ф., Тяжева А. А., Файзулина Р. А., Хавкин А. И. Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 98–107. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

gastropecclin

@gmail.com

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии N2 педиатрического факультета

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней;

ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии

Звягин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней

и поликлинической педиатрии

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней им. И. М. Воронцова ФП и ДПО

Налётов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. Кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода

за детьми, зав. Лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии

Нижевич Александр Альбертович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии

Печкуров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней

Приворотский Валерий Феликсович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней им. И. М. Воронцова ФП и ДПО

Тяжева Алена Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней

Файзулина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней

и факультетской педиатрии

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник

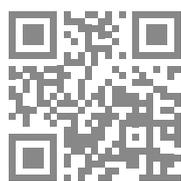
Резюме

В статье приведен анализ изменений представлений о патогенетических механизмах, подходах к диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у детей. Приведены актуальные данные патофизиологических механизмов СРК. Представлены алгоритмы по ведению детей с данной патологией, основанные на новых позициях Римских критериев IV и Российских рекомендациях по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей.

Ключевые слова: Синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства органов пищеварения, Римские критерии IV

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KMXRUC





Irritable bowel syndrome in children: evolution of manifestations

S.V. Belmer¹, M.M. Gurova^{2,9}, A.A. Zvyagin³, E.A. Kornienko², A.V. Nalyotov⁴, A.A. Nizhevich⁵, V.P. Novikova², D.V. Pechkurov⁶, V.F. Privorotsky², A.A. Tyazheva⁶, R.A. Faizullina⁷, A.I. Khavkin^{8,9}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova str, 117513, Moscow, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint-Petersburg, 194100, Russia

³ Voronezh State Medical University after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str. Voronezh, 394036, Russia

⁴ M. Gorky Donetsk National Medical University after M. Gorky, 16 Illich ave., Donetsk, 283003, Russia

⁵ Bashkir State Medical University, 3, Lenina str., Ufa, Respublika Bashkortostan, 450008, Russia

⁶ Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia

⁷ Kazan State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia

⁸ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu. E. Veltishchev of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

⁹ Belgorod State National Research University, 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

For citation: Belmer S.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nalyotov A.V., Nizhevich A.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotsky V.F., Tyazheva A.A., Faizullina R.A., Khavkin A.I. Irritable bowel syndrome in children: evolution of manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 98–107. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107

✉ *Corresponding author:*

Anatoly I. Khavkin

gastropedclin

@gmail.com

Sergey V. Belmer, MD, PhD, DSc, Professor at the Dept. of hospital paediatrics № 2; *ORCID: 0000-0002-1228-443X*

Margarita M. Gurova, MD, PhD, DSc, professor at the chair of paediatrics with the course of paediatric surgical diseases; leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics

Aleksandr A. Zvyagin, MD, PhD, DSc, professor at the chair of propedeutics of pediatric diseases and paediatrics; *ORCID: 0000-0002-3896-3297*

Elena A. Kornienko, MD, PhD, DSc, professor at I.M. Vorontsov department of pediatric diseases

Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2; *ORCID: 0000-0002-4733-3262*

Aleksandr A. Nizhevich, MD, PhD, DSc, professor of dept. of paediatrics

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, professor, head of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics

Dmitriy V. Pechkurov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of paediatric diseases; *ORCID: 0000-0002-5869-2893*

Valerii F. Privorotskii, MD, PhD, DSc, professor at I.M. Vorontsov department of pediatric diseases

Alena A. Tyazheva, MD, PhD, assistant at the department of paediatric diseases; *ORCID: 0000-0001-8552-1662*

Rezeda A. Faizullina, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of propaedeutics of children's diseases and faculty of Pediatrics Kazan State Medical University; *ORCID: 0000-0002-7209-5737*

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Summary

The article provides an analysis of changes in ideas about pathogenetic mechanisms, approaches to the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in children. Current data on the pathophysiological mechanisms of IBS are presented. Algorithms for the management of children with this pathology are presented, based on the new positions of the Rome IV criteria and Russian recommendations for the diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive system in children.

Keyword: Irritable bowel syndrome, functional disorders of the digestive system, Rome IV criteria

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой значимую медико-социальную проблему не только среди взрослого населения, но и среди детей и подростков прежде всего из-за высокой распространенности и неуклонного роста заболеваемости; снижения качества жизни пациентов; рецидивирующего течения и больших экономических затрат на оказание медицинской помощи [1, 2, 3].

На сегодняшний день на сегодняшний день распространенность СРК варьирует в пределах

10–15% в странах с низким экономическим доходом, достигая до 40% в странах с высоким экономическим доходом [4, 5]. В то же время ряд авторов полагает, что доля лиц, отвечающих критериям диагноза СРК (критерии включают комбинацию симптомов как запоры, боли в животе встречаются в 35%), вероятно, выше, однако лишь 25–30% из них обращаются за медицинской помощью [1, 6]. На распространенность заболевания влияют также применяемые критерии диагностики, так

использование Римских критериев IV с 2016 г., по мнению большинства исследователей, снижает частоту диагностики СРК [4, 8].

В то же время, благодаря научным исследованиям в данной области, появились новые рекомендации по диагностике и лечению СРК, в том числе рекомендации Американского колледжа, в котором предполагается минимальное количество диагностических тестов при отсутствии симптомов тревоги, а основной упор в лечении отводится применению трициклических антидепрессантов [9]. В нашей стране основным документом, регламентирующим ведение пациентов с СРК, являются Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации включающие, современные подходы к диагно-

стике и лечению с учетом новых представлений о патогенезе СРК [1].

Особенности СРК в детском возрасте, такие как многообразие этиологических факторов и вариантов болевого синдрома, большее влияние вегетативного статуса на характер и время возникновения болей, большая распространенность постинфекционных форм СРК (ПИ-СРК) у детей, а также ограничение диагностических возможностей и противопоказания к назначению ряда лекарственных препаратов в детском возрасте [10–13], приводят к необходимости разработке клинических рекомендаций СРК с позиций детского возраста. Эти особенности были учтены, при создании рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.

Определение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) (МКБ-10 K58) – симптомокомплекс, характеризующийся изменением частоты стула (4 или более раз в день либо 2 и менее в неделю), нарушением формы и консистенции стула (сегментированный/ жесткий или разжиженный/водянистый), акта дефекации (дополнительное усилие, императив-

ность позывов), наличием в стуле слизи и вздутия живота. Обязательными условиями диагноза СРК является связь указанных симптомов, прежде всего абдоминальной боли (АБ), с актом дефекации: улучшение состояния после дефекации, связь болей с изменениями в частоте или консистенции стула.

Эпидемиология

Распространенность СРК достигает 14% у детей младшего школьного возраста и 35% у подростков [15]. Среди детей до 6 лет с функциональными расстройствами (ФР), протекающими с абдоминальными болями, СРК встречается в четверти случаев, как правило, развивается в исходе острых

кишечных инфекций. Подъем заболеваемости СРК приходится на подростковый возраст [16, 17].

По гендерному признаку СРК в детском возрасте чаще отмечается у девочек: соотношение лиц женского и мужского пола, среди педиатрических пациентов, страдающих СРК, составляет 4:1 [18].

Классификация

В зависимости от доли времени, в течение которого наблюдаются изменения стула того или иного характера (запор или диарея) СРК подразделяются на:

- СРК с запором (IBS-C, СРК-3),
- СРК с диареей (IBS-D, СРК-Д),
- Смешанный СРК (IBS-M, СРК-См).

Иногда трудно дифференцировать клиническую форму поскольку отмечается неверная трактовка терминов «запор» и «диарея»: некоторые больные с СРК, жалующиеся на диарею, имеют в виду частую дефекацию, при которой стул остается оформленным; а пациенты с «запором» могут предъявлять жалобы на дискомфорт в аноректальной области при дефекации, а не на редкое опорожнение кишечника или выделение плотных каловых масс [1]. Следует отметить, что СРК с запором в детском возрасте встречаются значительно чаще (до 60% всех форм СРК), СРК с диареей и смешанная форма встречается с одинаковой частотой – примерно по 20% [17].

Также в последние годы получила распространение классификация СРК, основанная на *этиологических факторах*:

- постинфекционный СРК (ПИ-СРК) или СРК-подобный синдром;
- связанный с непереносимостью пищевых продуктов СРК;
- классический СРК, индуцированный стрессом.

Высокая частота острых кишечных инфекций, а также респираторных инфекций с сочетанным поражением желудочно-кишечного тракта обуславливает высокую распространенность ПИ-СРК. Считается, что от 3% до 33% больных, перенесших инфекционный гастроэнтерит, отмечают впоследствии симптомы ПИ-СРК [17]. ПИ-СРК у детей, перенесших ротавирусную инфекцию, развивается в 24,6% случаев [19].

В зависимости от степени тяжести выделяют СРК легкой, умеренно-тяжелой и тяжелой степени, тяжесть расстройства определяет тактику ведения пациента и в, конечном итоге, объем медицинских мероприятий. Важно отметить, что критерии степени тяжести аналогичны критериями, используемыми во взрослой практике

Этиология и патогенез

СРК считается расстройством регуляции оси головной мозг – кишечник: нарушения нейрогуморальной регуляции моторики органов пищева-

рения, связанные с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью [20].

В последние годы к этим ключевым позициям прибавилось воспаление. Данный феномен получил в англоязычной научной литературе обозначение, которое можно перевести как «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation) [21]. С одной стороны, воспаление может быть вторичным, т.е. последствием нарушений моторики, приводящей к изменению состава внутренней среды в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. С другой стороны, оно может входить в структуру самого заболевания, обнаруживая при этом черты, отличающие его от других воспалительных заболеваний кишечника. Наличие минимального воспалительного процесса при СРК подтверждается повышением провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α), более выраженным при ПИ-СРК [23]. Установлено, что воспаление слизистой оболочки кишки при ОКИ приводит к повышению висцеральной чувствительности [27]. Наряду с воспалением, в патогенезе имеет значение нарушение проницаемости кишечного барьера.

Диагностика

Согласно Рекомендациям Общества детских гастроэнтерологов [14], совпадающим с позицией Римских критериев IV, для постановки диагноза СРК необходимо уделять большое внимание тщательному сбору анамнеза, фокусируясь на продолжительности абдоминальной боли и ее взаимосвязи с нарушением функции кишечника.

Абдоминальная боль, отмечается по меньшей мере 1 раз в неделю, на протяжении не менее 2-х месяцев и связана с одним из следующих пунктов:

- а) с актом дефекации;
- б) с изменением частоты дефекации;
- в) с изменением формы и консистенции стула.

У детей с запорами, боль не проходит после излечения запоров (дети, у которых боль проходит, имеют функциональные запоры, это не СРК).

После полного обследования пациента уточняется, что симптомы не могут быть объяснены другими патологическими состояниями. При определении круга диагностического обследования пациента с симптомами СРК необходимо учитывать возможности различных уровней оказания медицинской помощи детям. Так, для исключения симптомов тревоги на этапе амбулаторного звена могут быть назначены общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма с целью исключения

Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику СРК относят воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), гастроинтестинальную форму пищевой аллергии, глистную инвазию, заболевания поджелудочной железы, целиакию, непереносимость углеводов.

Лечение должно быть комплексным. В некоторых рекомендациях [9] не уделяют большого внимания режимным моментам и модификации диеты

Хроническое воспаление нарушает механизм висцеральной чувствительности, что приводит к избыточной активации высших нервных центров (в первую очередь лимбической системы) с усилением эфферентной иннервации кишечника. Это, в свою очередь, приводит к возникновению спазма гладкой кишечной мускулатуры и формированию симптомов заболевания [1].

Доказана и роль микрофлоры в развитии СРК. Нарушение микробиологической экосистемы может приводить к сдвигам в составе желчных кислот, цитокинов и иммунной среды, что может повлиять на состояние эпителиального барьера и нервно-мышечную функцию и еще больше способствовать нарушениям в составе микробиоты кишечника [25]. При этом недавнее исследование показало, что микробиота при ПИ-СРК, имеет отличительные особенности от других форм СРК, при первом варианте чаще обнаруживается снижение числа бактерий, относящихся в роду *Bacteroidetes*, в то время как при других вариантах СРК отмечается нарушение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [25, 26, 27].

воспалительных поражений кишечника, ферментативной недостаточности, косвенных признаков синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), УЗИ органов брюшной полости – и исключаются структурные аномалии и другие органические патологические состояния печени.. состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключение хирургической патологии.

Обследование второй линии должно включать проведение следующих тестов:

- биохимия крови (СРБ, общий белок и фракции, панкреатическая амилаза, липаза),
- определение уровня фекального кальпротектина,
- серологические маркеры целиакии,
- эластаза-1 в кале,
- водородный дыхательный тест с лактозой, фруктозой, лактулозой;
- анализ крови на АТ к гельминтам, ПЦР кала на АГ лямблий.

При наличии «симптомов тревоги» и/или торпидности к терапии на этапе специализированных центров необходимо проводить эндоскопические исследования (ЭГДС и ФКС) с морфологическим исследованиями биоптатов различных отделов кишки.

при ведении пациентов с СРК, поскольку масштабные исследования эффективности диетотерапии и физических нагрузок при СРК в настоящее время не проводились. Тем не менее, коррекция режима дня способствует улучшению психоневрологического статуса пациента. Основываясь на современных клинических рекомендациях, пациентам с СРК следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 9–10 ч в сутки. При

Таблица 1.
Эффективность комбинаций пробиотических штаммов при СРК
Table 1.
Efficacy of combinations of probiotic strains in IBS

Штаммы	Результат
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 <i>Bifidobacterium</i> BB-12	Улучшение общего показателя IBS-QoL на 18% и значительное снижение тяжести вздутия живота, повышение удовлетворенности дефекацией и влияния симптомов СРК на повседневную жизнь пациентов; однако не было статистически значимых различий между основной группой и группой плацебо [30]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lc705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS <i>Bifidobacterium</i> BB-12	Эффективен для облегчения симптомов СРК и для стабилизации микробиоты кишечника [31]
<i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> F19 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	После 8 недель приема пробиотика отмечено улучшение показателей со стороны ЖКТ. Однако различия были не существенны и эффект на симптомы СРК оставался неопределенным [32]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	Ежедневное потребление ферментированного молока с синбиотиками оказало краткосрочное влияние на количество и пропорцию La-5-подобных штаммов и <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> в микробиоте пациентов с СРК [33]
<i>Bifidobacterium</i> BB-12 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	Уменьшение вздутия живота и болей при приеме пробиотика в группе СРК было выраженнее, чем в группе плацебо (-13,0 против -3,7 (P < 0,01), -8,2 против -2,1 (P = 0,02) соответственно) [34]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Bifidobacterium</i> BB-12, <i>Lactobacillus paracasei</i> CRL-431 <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	Пробиотик из нескольких штаммов, вводимый ежедневно в течение 28 дней, значительно уменьшал количество эпизодов диареи у пациентов с СРК-Д по сравнению с плацебо [35]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus casei</i> -01	Кисломолочный напиток с пробиотиками, принимаемый ежедневно, улучшал клинические симптомы (купирование запора и уменьшение времени кишечного транзита) и снижал уровень цитокинов у пациентов с СРК-З (наблюдалось значительное снижение уровней IL-8 и TNF-α после приема по сравнению с пациентами без СРК (p < 0,05) [36].
<i>L. paracasei</i> , LA-5 <i>Bifidobacterium</i> BB-12	Назначение пробиотиков в низких дозах (менее 10 ¹⁰ КОЕ/сутки) коротким курсом (менее 8 недель), более эффективны для улучшения симптомов и качества жизни у пациентов с СРК [37]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> BB-12	Кисломолочный напиток с пробиотиками, принимаемый ежедневно, улучшал клинические симптомы после перенесенной ОРИ, антибактериальной терапии и снижал риск развития ПИ-СРК и других функциональных нарушений у детей. [38–44]

коррекции образа жизни пациента с СРК следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, т.к. избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной возникновения болевого абдоминального синдрома [28].

Диетотерапия является важным элементом лечения пациентов с СРК. В ряде случаев необходимо ограничить короткоцепочечные углеводы (FODMAP), ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит), глютен-содержащие продукты при сочетании с нецелиакией переносимостью глютена или течении этого заболевания под маской СРК [14]. То есть, диетотерапия предусматривает исключение газированных напитков, ограничение применения молочных продуктов (лактозы), хлебобулочных изделий (фруктаны) и отдельных фруктов с повышенным содержанием фруктозы. В то же время, не при всех формах СРК возможны диетические ограничения и от подобной диеты будет больше вреда, чем пользы. В этих случаях возможно альтернативное решение – применение препарата на основе альфа-галактозидазы. Эта дисахаридаза расщепляет содержащиеся в изобилии в бобовых, овощах и злаках углеводы раффинозу, стахиозу

и вербаскозу до усвояемых – галактозы и сахарозы, предотвращая, таким образом, метеоризм. В этом же контексте, пациентам с СРК-Д, СРК-См, а также ПИ-СРК показано назначение препаратов на основе бета-галактозидазы (лактазы), что обосновано при ускоренном транзите нутриентов по кишке с последующим гидролизом лактозы толстокишечной микробиотой и, как результат, повышенным газообразованием [5, 10–13].

С позиций Римских критериев IV и Российских рекомендаций основным в купировании болевого синдрома при СРК является назначением спазмолитиков. С этой целью могут быть назначены миотропные (папаверин) или вегетотропные (гиосцина бутилбромид) спазмолитики [1, 14]. Авторы американского руководства предлагают ограничить использование спазмолитиков для лечения общих симптомов СРК [9] основываясь на опубликованном в 2013 г. Кокрейновском метаанализе: авторы отобрали 29 исследований, включавших 2333 пациента. Применение спазмолитиков позволило добиться уменьшения абдоминальной боли у 58% пациентов, тогда как в группе плацебо этот показатель составлял 46% (p < 0,001). При оценке общих симптомов улучшение при применении спазмолитиков было достигнуто у 57% пациентов, а при назначении плацебо – у 39% больных (p < 0,0001) [29].

В лечении СРК важно не только купирование абдоминального синдрома, но и воздействие на основные звенья патогенеза, поскольку купирование абдоминального синдрома влияет на качество жизни и степень выраженности тревоги у пациента, а патогенетическая терапия – на качество жизни и на объективный статус пациента. Одним из универсальных препаратов, рекомендованных для лечения СРК, является тримебутин. Помимо способности модулировать висцеральную гиперчувствительность и модифицировать субъективное восприятие боли, тримебутин обладает неспецифическим сродством к периферическим δ -, μ - и κ -рецепторам, не проявляя селективности ни к одному из них, благодаря чему может как усиливать, так и угнетать перистальтику ЖКТ в зависимости от предшествовавшей настройки рецепторов.

Категоризация пациентов на основе определения точного подтипа СРК улучшает терапию пациентов. Так, при варианте СРК с запорами в схемы терапии необходимо включать препараты полиэтиленгликоля, лактулозы, лактитола.

Пациентам с СРК необходимо проводить этапную коррекцию нарушений микробиоценоза. Эффективность комбинаций различных пробиотических штаммов приведена в табл. 1.

Это связано с тем, что, наряду с другими причинами, обуславливающими дебют СРК, нарушение количественно-качественных характеристик микробиоты и, соответственно, оси «микробиота-кишечка-мозг», как одога из основополагающих эпигенетических факторов [10, 14, 16]. При постинфекционном СРК различного генеза (вирусного, бактериального, связанного с простейшими, или глистной инвазией) целесообразно проведение кишечной деконтаминации. С этой целью в педиатрической практике используются нитрофураны (нифуроксазид, нифуратель), сахаромиды буларди, с последующим курсом пробиотиков.

Несмотря на большое число исследований, посвящённых эффективности пробиотиков при СРК, до сих пор дискутируется вопрос о преимуществах моно- или мультипробиотиков. Однозначно ответить на этот вопрос не представляется возможным и можно апеллировать только к исследованиям, проведённым в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Одним из наиболее эффективных, изученных и безопасных пробиотических штаммов является *Lactobacillus rhamnosus GG* (далее обозначаемые как LGG), который был выделен после углубленного изучения природных лактобацилл штамм BR Goldin и SL Gorbach в 1980 г. и затем подробно исследован [27, 28, 29]. В настоящее время информация о штамме представлена более чем в 1100 научных публикаций, из которых более 300 – клинические исследования [45, 46]. Клинические исследования показывают, что LGG выживают в ЖКТ, обладают способностью ингибировать патогены *in vitro*, успешно укрепляют барьерную функцию кишечной слизистой, модулируя синтез белков плотных контактов, оказывает положительное влияние на иммунную систему. Учительная значительное число исследований, доказывающих

эффективность, штамму LGG был присвоен статус GRAS от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) – Generally regarded as safe и аналогичный статус безопасности QPS от Европейского агентства по безопасности пищевой продукции (European Food Safety Authority, EFSA), который подтверждает, что LGG – самый безопасный из рода *Lactobacillus*, подвида *Lactobacillus rhamnosus*. В опубликованных работах длительность назначения варьировала от одной недели до одного года и отсутствовали указания на какие-либо побочные эффекты, связанные с использованием LGG.

Например, в двух недавних исследованиях было обращено внимание на долговременное влияние LGG у детей [46–48]. Например, Scalabrin и соавт. [47] оценили данные о безопасности долговременного применения пробиотика в первые пять лет жизни, когда дети получали его на первом году жизни в составе детских молочных смесей. Оценивали вес и рост, нервно-психическое развитие, а также наличие аллергических и инфекционных заболеваний за первые 5 лет жизни. Среди этих детей, которым исполнилось 5 лет, отмечены нормальные показатели роста и развития, отсутствие инфекций или аллергических заболеваний, которые могли быть связаны с длительным применением пробиотического штамма.

Результаты использования LGG в качестве терапии СРК представлены в метаанализе A. Horvath и соавт. объединил РКИ, в которых ($n=290$; ОР 1,31, 95% ДИ от 1,08 до 1,59; NNT* 7, 95% ДИ от 4 до 22) и функциональной абдоминальной боли ($n=167$; ОР 1,70, 95% ДИ от 1,27 до 2,27; NNT (Number needed to treat) 4, 95% ДИ от 3 до 8) [48]. Использование *Lactobacillus rhamnosus GG* умеренно повышало эффективность лечения, особенно у детей с синдромом раздраженного кишечника. Эти данные привели к включению *Lactobacillus rhamnosus GG* в лечение СРК в ряде действующих алгоритмов. [49–51].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 132 детей от 12 до 17 лет с СРК и СИБР была показана эффективность штаммов *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium lactis BB-12* в уменьшении таких симптомов, как боль в животе, тяжесть, вздутие. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=46$) получала пробиотик по 1 капсуле 3 раза/сутки, 14 дней; 2-я группа ($n=37$) получала метронидазол 40 мг/кг в 2 р/сутки, 14 дней. Исходно и после окончания терапии проводилась оценка симптомов СИБР (вздутие живота, жидкий пенистый стул, «бурление» в животе, тошнота, раннее насыщение, боли в области пупка), оценка побочных эффектов. Водородный дыхательный тест (ВДТ) проводился исходно и через 7 дней после завершения лечения. Симптомы СИБР были полностью купированы в течение 14 дней у 84,8% пациентов 1-й группы и у 48,7% детей 2-й группы ($p=0,0004$). По данным ВДТ СИБР был выявлен у 13 (28,3%) пациентов 1-й группы и у 22 (59,4%) детей 2-й группы ($p=0,004$) через 7 дней после окончания лечения. Побочные явления (головная боль, тошнота, слабость) были отмечены у 9

(24,3%) детей 2-й группы, 2 (5,4%) ребенка прекратили лечение досрочно. Среди детей 1-й группы у 1 (2,1%) пациента была отмечена умеренная слабость. Побочные эффекты встречались значительно реже в группе пробиотика ($p=0,002$) [52].

Кроме того, показано, что при использовании в пробиотических продуктах питания с 1990 г., штамм не оказывает отрицательного влияния на вкусовые качества продуктов, обладает высокой степенью выживаемости в ЖКТ [38–45, 53].

Следующая группа препаратов при лечении СРК – энтеросорбенты. Установлено, что ежедневный прием энтеросорбентов способствует достоверному улучшению качества жизни больных с СРК, а также уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма [54]. Одним из современных препаратов, обладающих не только сорбционным действием, но и антиоксидантным,

мембраностабилизирующим и мукопротективным свойством, является препараты диоксида кремния, эффективность которого заключается в особой структуре – трехмерные молекулы изменяют текстуру содержимого кишечника и оказывают положительные пристеночные эффекты [55–58].

Таким образом, СРК является актуальной для детского возраста проблемой, однако, этиологические и клинические особенности затрудняют диагностику этого состояния у детей, а это, в свою очередь, препятствует назначению адекватной дифференцированной терапии. СРК в детском возрасте требует особого подхода в диагностике с учетом спектра возможных заболеваний. Это и еще ряд важных аспектов обуславливает необходимость разработки отдельных отечественных педиатрических рекомендаций [5, 58–60].

Литература | References

- Ivashkin V.T., Maev I. V., Shelygin Yu.A., et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (in Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шельгин Ю. А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
- Lovell R.M., Ford A. C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–21. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Ma C., Congly S. E., Novak K. L., Belletrutti P. J., Raman M., Woo M. et al. Epidemiologic Burden and Treatment of Chronic Symptomatic Functional Bowel Disorders in the United States: A Nationwide Analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(1):88.e4–98.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.041.
- Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11): e13957. doi: 10.1111/nmo.13957.
- Khavkin A.I., Gurova M. M., Novikova V. P. Functional abdominal pain in children. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021; 19(2): 62–75 (In Russian). doi: 10.20953/1727-5784-2021-2-62-75.
Хавкин А. И., Гурова М. М., Новикова В. П. Функциональная абдоминальная боль у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2021; 19(2): 62–75 doi: 10.20953/1727-5784-2021-2-62-75.
- Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
- Sperber A.D., Bangdiwala S. I., Drossman D. A., Ghoshal U. C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99.e3–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
- Palsson O.S., Whitehead W., Törnblom H., Sperber A. D., Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262–1273.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.021.
- Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D. M., Chey W. D., Keefer L. A., Long M.D, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17–44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
- Belmer S.V., Volynets G. V., Gurova M. M., Zvyagin A. A., Kornienko E. A., Novikova V. P. Draft clinical guidelines of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on the diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive system in children. *Questions of children's nutrition*. 2019;17(6):27–48. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2019-6-27-48.
Бельмер С. В., Волынец Г. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Новикова В. П. и др. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2019. Т. 17. № 6. С. 27–48. doi: 10.20953/1727-5784-2019-6-27-48.
- Belmer S.V., Volynets G. V., Gorelov A. V., Gurova M. M., Zvyagin A. A., Kornienko E. A., Novikova V. P., Pechkurov D. V., Privorotskiy V. F., Tyazheva A. A., Faizullina R. A., Khavkin A. I., Erdes S. I. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020; 65(4): 150–161 (in Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
Бельмер С. В., Волынец Г. В., Горелов А. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть I. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65. № 4. С. 150–161. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
- Khavkin A.I., Fayzullina R. A., Belmer S. V., Gorelov A. V., Zakharova I. N., Zvyagin A. A. Diagnosis and management of children with functional consti-

- pation (Recommendations of the Society of Pediatric Gastroenterologists). *Questions of practical pediatrics*. 2014;9(5):62–76. (in Russ.)
- Хавкин А. И., Файзуллина Р. А., Бельмер С. В., Горелов А. В., Захарова И. Н., Звягин А. А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы практической педиатрии*. 2014. Т. 9. № 5. С. 62–76.
13. Pechkurov D.V., Tyazheva A. A. Post-infectious variant of irritable bowel syndrome in children. breast cancer. *Mother and child*. 2021;4(3):292–297. (in Russ.) doi: 10.32364/2618–8430–2021–4–3–292–297.
Печкуров Д. В., Тяжева А. А. Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей. *PMЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):292–297. doi: 10.32364/2618–8430–2021–4–3–292–297.
 14. Belmer S.V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(S1):1–64. (In Russ.)
Бельмер С. В., Волюнец Г. В., Горелов А. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66. № S1. С. 1–64.
 15. Sandhu B.K., Paul S. P. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6013–23. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6013.
 16. Belmer S.V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020; 65(5): 100–111 (in Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–100–111.
Бельмер С. В., Волюнец Г. В., Горелов А. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Печкуров Д. В., Приворотский В. Ф., Тяжева А. А., Файзуллина Р. А., Хавкин А. И., Эрдес С. И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(5): 100–111. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–100–111.
 17. Belmer S. V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(6):133–144. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–133–144.
Бельмер С. В., Волюнец Г. В., Горелов А. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Печкуров Д. В., Приворотский В. Ф., Тяжева А. А., Файзуллина Р. А., Хавкин А. И., Эрдес С. И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):133–144. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–133–144.
 18. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J. S., Staiano A., Walker L. S. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1527–37. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
 19. Schwille-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1029–1037. doi: 10.1111/apt.13199.
 20. Jeffrey S. Hyams., Carlo Di Lorenzo., Miguel Saps. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150:1456–1468.
 21. Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11): e13957. doi: 10.1111/nmo.13957.
 22. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;7(3):163–73. doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.
 23. Belmer S.V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., et al. Diseases of the intestine in children. Moscow, 2018. Volume 1. (in Russ.)
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Волюнец Г. В. и др. *Болезни кишечника у детей*. Москва, 2018. Том 1.
 24. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1737–45. doi: 10.1136/gutjnl-2013–305994.
 25. Youmans B.P., Ajami N. J., Jiang Z. D., Campbell F., Wadsworth W. D., Petrosino J. F., DuPont H.L., Highlander S. K. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes*. 2015;6(2):110–9. doi: 10.1080/19490976.2015.
 26. Schwille-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1029–37. doi: 10.1111/apt.13199.
 27. Goldin B.R., Gorbach S. L. Effect of Lactobacillus acidophilus dietary supplements on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestinal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst*. 1980 Feb;64(2):263–5. doi: 10.1093/jnci/64.2.263.
 28. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1 Suppl): S2–4. doi: 10.1016/s0002–9270(99)00806–0.
 29. Goldin B. R., Gorbach S. L., Saxelin M., Barakat S., Gualtieri L., Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 1992 Jan;37(1):121–8. doi: 10.1007/BF01308354.
 30. Khavkin A.I., Bogdanova N. M., Novikova V. P., Yudina D. V. Zonulin: physiological and clinical role in the perinatal period. *Vopr. ginekol. akus.perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020; 19(5): 132–139. (In Russ.) doi: 10.20953/1726–1678–2020–5–132–139.
Хавкин А. И., Богданова Н. М., Новикова В. П., Юдина Д. В. Зонулин: физиологическое и клиническое значение в перинатальном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(5): 132–139. doi: 10.20953/1726–1678–2020–5–132–139.
 31. Smid A., Strnisa L., Bajc K., Vujic-Podlipec D., Bogovic Matijasic' B., Rogelj I. Randomized clinical trial: the effect of fermented milk with the probiotic cultures Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium BB-12 and Beneo dietary fibres on health-related quality of life and the symptoms of irritable bowel syndrome in adults. *J Funct Foods*. 2016;24:549–57.

32. Kajander K., Myllyluoma E. et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):48–57. doi: 10.1111/j.1365–2036.2007.03542.x.
33. Søndergaard B.O., Olsson J. et al. Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: A randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Jun;46(6):663–72. doi: 10.3109/00365521.2011.565066.
34. Matijašić B., Obermajer T., Lipoglavšek L., Sernel T., Locatelli I., Kos M., Šmid A., Rogelj I. Effects of synbiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 on the fecal microbiota of adults with irritable bowel syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Dairy Sci.* 2016 Jul;99(7):5008–5021. doi: 10.3168/jds.2015–10743.
35. Jafari E., Vahedi H., Merat S., Momtahan S., Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):466–70. PMID: 24979556.
36. Friedman, Gerald MD, PhD* A Multi-Strain Probiotic Reduces the Frequency of Diarrhea in IBS-D Patients. *American Journal of Gastroenterology.* 2008 September;103: S455.
37. Mokhtar N.M., Jaafar N.M., Alfian E., Mohd Rathi N.D., Abdul Rani R., Raja Ali R.A. Clinical assessment and cytokines level in constipation-predominant irritable bowel syndrome participants treated with *Lactobacillus*-containing cultured milk drink. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021 Oct-Dec;84(4):585–591. doi: 10.51821/84.4.009.
38. Zhang Y., Li L. et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016 Jun 13;16(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
39. Komarova O.N., Havkin A.I. Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2017; 62(5): 80–86. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86.
- Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(5):80–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86
40. Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2019; 17(1): 29–37. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
- Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В., Кошкарова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии,* 2019, том 17, № 1, с. 29–37. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
41. Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65(3): 160–168 (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168.
- Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(3): 160–168. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168.
42. Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children's nutrition: experience and prospects. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient.* 2019; 17(1–2): 28–36. (in Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10005.
- Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. *Трудный пациент* 2019; 17(1–2): 28–36. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10005.
43. Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health. *Vopr. ginekol. akus.perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020; 65(6): 155–165. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165.
- Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(6): 155–165. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165.
44. Khavkin A.I. *Lactobacillus rhamnosus* GG and intestinal microbiota. *Voprosy detskoi dietologii (Pediatric Nutrition).* 2018; 16(2): 42–51. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51.
- Хавкин А.И. *Lactobacillus rhamnosus* GG и кишечная микробиота. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 16(2): 42–51. doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51.
45. Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Probiotic fermented dairy products – food or medication? *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2021; 19(3): 58–68. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68.
- Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные пробиотические продукты – пища или лекарство? *Вопросы детской диетологии.* 2021; 19(3): 58–68. doi: 10.20953/1727-5784-2021-3-58-68.
46. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(5): 116–125. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
- Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2020; 65(5): 116–125. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
47. Scalabrini D. M., Harris C., Johnston W. H. Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formula with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a 5-year follow-up. *Eur J Pediatr.* 2017 Feb;196(2):217–224. doi: 10.1007/s00431-016-2825-4.
48. Lundelin K., Poussa T., Salminen S. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Mar;28(2):170–175. doi: 10.1111/pai.12675.
49. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(12): 1302–1310. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x.

50. Kortcerink J., Devanarayana N. M., Rajindrajith S., Vlioger A., Benninga M. A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(3): 159–171. doi: 10.1038/rgastro.2015.
51. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4): 331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
52. Balemans D., Mondelaers S. U., Cibert-Goton V. et al. Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep*. 2017;7:13606. *Published online*. 2017 Oct 19. doi: 10.1038/s41598-017-12618-7.
53. Nizhevich A.A., Gimazetdinova R. Sh., Tuigunov M. M., Yakupova G. M., Alyangin V. G. Bacterial overgrowth syndrome in irritable bowel syndrome in children: possibilities of probiotic correction. *Questions of practical pediatrics*. 2019; 14(6): 21–28. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-6-21-28.
- Нижевич А. А., Гимазетдинова Р. Ш., Туйгунов М. М., Якупова Г. М., Алянгин В. Г. Синдром избыточного бактериального роста при синдроме раздраженного кишечника у детей: возможности пробиотической коррекции. *Вопросы практической педиатрии*, 2019, том 14, № 6, с. 21–28. doi: 10.20953/1817-7646-2019-6-21-28.
54. Johannesson E., Ringström G., Abrahamsson H., Sadiq R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol*. 2015;21(2):600–8. doi: 10.3748/wjg.v21.i2.600.
55. Ruedert L., Quartero A. O., de Wit N. J., van der Heijden G. J., Rubin G., Muris J. W. Bulking Agents, Antispasmodics and Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8): CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
56. Chang F.Y., Lu C. L., Chen C. Y., Luo J. C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22 (12):2266–72. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x.
57. Menshikova S.V., Popilov A. M., Ketova G. G. Enterosorption in pediatrics. The role of enterosorbent “Polysorb MP”. *Modern medicine*. 2017;4(8):17–22. (In Russ.)
- Меньшикова С. В., Попилов А. М., Кетова Г. Г. Энтеросорбция в педиатрии. Роль энтеросорбента «Полисорб МП». *Современная медицина*. 2017. No 4(8). С. 17–22.
58. Khavkin A. I. Lactobacillus rhamnosus GG and intestinal microbiota. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(2):42–51. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51.
- Хавкин А. И. Lactobacillus rhamnosus GG и кишечная микробиота. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(2):42–51. doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-42-51.
59. Kapustin A.V., Khavkin A. I., Isachik Yu. A. Functional diseases of the digestive system in children. Alternative treatment experience. 1994. Almaty. Commercial Department of the newspaper “Kazakhstanskaya Pravda” Publ., 191 p. (In Russ.)
- Капустин АВ, Хавкин АИ, Изачик ЮА. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. Опыт альтернативного лечения. 1994. Алматы, Коммерческий отдел газеты «Казахстанская правда», 191 с.
60. Baryshnikova N.V., Bogdanova N. M., Grechany S. V., Gurova M. M., Koshchavtsev A. G., Novikova V. P., Uspensky Yu. P., Khavkin A. I., Shapovalova N. S. Functional diseases of the gastrointestinal tract in children. Moscow, LLC Publishing group “GEOTAR-Media”, 2023, 360 p., (In Russ.)
- Барышникова Н. В., Богданова Н. М., Гречаный С. В., Гурова М. М., Кошавцев А. Г., Новикова В. П., Успенский Ю. П., Хавкин А. И., Шаповалова Н. С. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Москва, Издательство: ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2023, 360 с.
61. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A., Korochanskaya N. V., Lyalyukova E. A., Mokshina M. V., Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A., Metsaeva Z. V., Petelin D. S., Simanenkov V. I., Sitkin S. I., Chermushkin S. V., Chernogorova M. V., Khavkin A. I.; Russian Scientific Medical Society of Therapists; Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Functional diseases of the digestive system. Crossover syndromes. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8): 5–117. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А., Корочанская Н. В., Лялюкова Е. А., Мокшина М. В., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Мецаева З. В., Петелин Д. С., Симаненков В. И., Ситкин С. И., Черемушкин С. В., Черногорова М. В., Хавкин А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8): 5–117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.