

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

КАРПЕНКО ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ
ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ
РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ**

14. 01. 08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Налетов Андрей Васильевич

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Классификация, особенности этиопатогенеза, диагностики и лечения функциональных абдоминальных болевых расстройств.....	15
1.1.1. Функциональная диспепсия.....	19
1.1.2. Синдром раздраженного кишечника.....	22
1.1.3. Абдоминальная мигрень.....	25
1.1.4. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлении.....	27
1.2. Эффективность использования пробиотиков в лечении заболеваний кишечника.....	29
1.3. Основные звенья метаболизма витамина D и его участие в регуляторных процессах в организме.....	36
1.4. Роль дефицита витамина D в патогенезе заболеваний кишечника.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Общая характеристика обследованных групп детей и дизайн исследования.....	50
2.2. Методы исследования.....	59
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ	63

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	70
4.1. Нозологическая структура функциональных абдоминальных болевых расстройств среди детей младшего школьного возраста.....	70
4.2. Нозологическая структура функциональных абдоминальных болевых расстройств среди детей младшего школьного возраста.....	76
4.3. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки среди пациентов школьного возраста с различными функциональными абдоминальными болевыми расстройствами.....	83
4.4. Распространенность нарушенного переваривания углеводов среди пациентов школьного возраста с различными функциональными абдоминальными болевыми расстройствами.....	86
4.5. Пищевая аллергия как предиктор формирования функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей.....	95
4.6. Оценка обеспеченности витамином D детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами.....	98
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА <i>B. INFANTIS</i> 35624 В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ.....	103
5.1. Динамика симптомов при использовании <i>B. infantis</i> 35624 в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника у детей школьного возраста.....	103
5.2. Оценка влияния проводимой терапии на синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника.....	111

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДНОГО РАСТВОРА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АБДОМИНАЛЬНЫМИ БОЛЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	113
5.1. Оценка эффективности саплементации витамина D в снижении частоты рецидивов функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей.....	114
5.2. Влияние саплементации холекальциферола на нормализацию показателей обеспеченности витамином D у детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123
ВЫВОДЫ.....	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения у детей. Важной особенностью ФГИР является их системность – как правило, при развитии данной патологии в различной степени страдают все отделы системы пищеварения (Бельмер С. В. и соавт., 2016). Одной из наиболее частых причин обращения пациента за медицинской помощью к специалисту является абдоминальная боль, частота встречаемости которой среди детского населения составляет от 20 до 50% (Печкуров Д. В. и соавт., 2012). При этом до 90% случаев абдоминального болевого синдрома в детском возрасте обусловлены функциональными причинами (Алентова Ю. Е. и соавт., 2017). Функциональные абдоминальные болевые расстройства (ФАБР) являются наиболее распространенной группой заболеваний пищеварительного тракта (Huams J. S. et al., 2016). Большая часть детей с функциональными абдоминальными болями продолжает страдать от данных симптомов в подростковом, юношеском, а также во взрослом возрасте (Horst S., 2014).

Несмотря на широкую распространенность ФАБР в педиатрической популяции, на сегодняшний день отсутствует четкость понимания диагностических критериев данных заболеваний среди педиатров и детских гастроэнтерологов, а понимание основных звеньев патогенеза данной патологии продолжает уточняться. Результирующие патофизиологические механизмы в каждом случае переменны и индивидуальны. Одним из важных факторов развития ФАБР рассматривается микробиотический дисбаланс кишечника (Huams J. S. et al., 2016).

Перспективным направлением лечения ФАБР на сегодняшний день является использование штаммоспецифической пробиотической терапии. В настоящее время *Bifidobacterium infantis* 35624 имеет лучшую доказательную базу эффективности применения при синдроме раздраженного кишечника (СРК)

и рекомендован «Римским консенсусом IV» для лечения пациентов с данной патологией (Lacy V. E. et al., 2017; Drossman D. A., Hasler W. L., 2016). Однако большинство рандомизированных клинических исследований, направленных на изучение эффективности различных методов лечения ФАБР проводилось среди взрослых пациентов, а в педиатрической практике данные работы остаются единичными (Yuan F., et al., 2017).

Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. При этом недостаточная обеспеченность данным микронутриентом является характерной не только для детей раннего возраста, но для подростков (Захарова И. Н., 2018). Именно поэтому растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные метаболические процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием различных патологических процессов. Коррекция недостаточной обеспеченности детей витамином D является одной из актуальных задач современной педиатрии.

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника могут быть реализованы с участием бактерий кишечной микробиоты. И, напротив, есть предположение, что модуляция кишечной микробиоты посредством использования пробиотиков способна изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующее влияние витамина D за счет повышения экспрессии его рецепторов VDR и снижать таким образом воспалительные реакции тканей (Lucas Robyn M., 2014). Дефицит витамина D может нарушать микробный гомеостаз толстой кишки и способствовать развитию патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Meeker S. et al., 2016). Многочисленными исследованиями показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и ФГИР обычно диагностируется дефицит витамина D даже в период ремиссии болезни. Более того, сниженный уровень витамина D является одним из внешних факторов, влияющих на риск обострения и прогрессивный

характер течения ВЗК (Del Pinto R., et al., 2015; Raman M. et al., 2011; Cantorna M. T. et al., 2010). При этом формирование синдрома мальабсорбции приводит к еще большим проблемам, связанным с нарушением поступления витамина D в организм пациента (Raman M. et al., 2011).

Начало военных действий в Донбассе весной 2014 года привело к резкому изменению условий жизни детей нашего региона. Многочисленные обстрелы школ, больниц, детсадов явились мощнейшим стрессовым фактором не только для детского населения, но и для каждого жителя Донецкой Народной Республики. Влияние внешних негативных факторов, которые принесла война, не могло не отразиться на увеличении распространенности патологии различных органов и систем, а в частности – гастроэнтерологических заболеваний, у детей, проживающих на территории Донбасса, а также привести к снижению обеспеченности основными микронутриентами детского населения региона (Налетов А. В. и соавт., 2018).

Вышеизложенное диктует актуальность дальнейшего изучения эффективности использования пробиотических препаратов в терапии ФАБР, исследования обеспеченности витамином D детей, страдающих данной патологией. В свою очередь, разработка схемы саплементации холекальциферола и оценка ее эффективности в снижении частоты рецидивирования симптомов ФАБР у детей может стать важным аспектом терапии данных пациентов.

Степень разработанности темы исследования.

В исследованиях установлено более тяжелое течение СРК у детей школьного возраста, проживающих в зоне военного конфликта (Вьюниченко Ю. С., Налетов А. В., 2018). Однако отмечается малое количество работ, касающихся изучения особенностей клинического течения других ФАБР у детей школьного возраста. Современные клинические исследования указывают на эффективность применения *B. infantis* 35624 в лечении СРК у пациентов (Ringel-Kulka T. et al., 2017; Yuan F. et al., 2017). В проведенных мета-анализах

приводятся данные о том, что применение *B. infantis* 35624 позволяет существенно облегчить симптомы СРК (боли либо неприятные ощущения в животе; вздутие/метеоризм; расстройства стула – диарея/запор; чувство неполного опорожнения кишечника и неотхождения газов; натуживание и ряд других проявлений, в том числе и негастроэнтерологических) без развития побочных эффектов от лечения (Yuan F. et al., 2017). Однако исследований, направленных на изучение эффективности использования *B. infantis* 35624 в педиатрической практике остаются единичными.

На сегодняшний день результаты проведенных исследований указывают на низкую обеспеченность витамином D пациентов с ВЗК и функциональной патологией ЖКТ (Del Pinto R. et al., 2015; Panarese A. et al., 2019). При этом работы, посвященные исследованию уровня данного микронутриента среди пациентов детского возраста, страдающих патологией кишечника, остаются единичными (El Amrousy D. et. al., 2018). Учитывая важную роль витамина D в различных метаболических и иммунных процессах, протекающих в нашем организме, хорошую переносимость препаратов холекальциферола и низкую частоту развития побочных эффектов от их использования, особого интереса заслуживает изучение эффективности применения раствора холекальциферола у детей в коррекции функциональных расстройств ЖКТ.

Цель исследования.

Повысить эффективность лечения ФАБР у детей на основании изучения ряда патогенетических механизмов данной патологии.

Задачи исследования:

1. Определить динамику распространенности ФАБР у детей, проживающих в Донбассе в условиях военного конфликта, и сравнить ее с довоенными показателями.
2. Изучить нозологическую структуру и особенности клинических проявлений ФАБР в соответствии с критериями Римского консенсуса IV

диагностики и лечения функциональной гастроинтестинальной патологии среди пациентов школьного возраста, проживающих в условиях военного конфликта в Донецкой Народной Республике.

3. Установить частоту возникновения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки, нарушения переваривания ферментируемых, а также распространенность пищевой аллергии (ПА) на первом году жизни у детей школьного возраста с различными ФАБР.

4. Оценить эффективность использования пробиотика *B. infantis 35624* в комплексном лечении СРК у детей школьного возраста.

5. Изучить обеспеченность витамином D детей школьного возраста с ФАБР и определить у них эффективность саплементации водного раствора холекальциферола в отношении снижения частоты рецидивирования основных клинических симптомов заболевания и нормализации обеспеченности ребенка витамином D.

Объект исследования. Дети школьного возраста с различными ФАБР.

Предмет исследования.

Распространенность ФАБР среди пациентов школьного возраста, проживающих в Донбассе в мирное время и во время войны; особенности клинических проявлений ФГИР, сопровождающихся абдоминальной болью, среди пациентов школьного возраста; анамнестические сведения о наличии и клинических проявлениях ПА на первом году жизни у детей с изучаемыми ФГИР; распространенность СИБР тонкой кишки и нарушения переваривания ферментируемых углеводов у пациентов, страдающих различными ФАБР; обеспеченность витамином D детей школьного возраста с ФАБР, проживающих в условиях длительного военного конфликта в Донбассе, и эффективность применения водного раствора холекальциферола в отношении снижения частоты рецидивирования основных клинических симптомов заболевания и нормализации обеспеченности витамином D; эффективность использования

пробиотика *B. infantis* 35624 в комплексном лечении СРК у детей школьного возраста.

Научная новизна исследования.

В работе впервые изучена распространенность ФАБР среди детей школьного возраста, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе, и проведено ее сравнение с довоенными показателями.

Уточнена нозологическая структура и особенности клинических проявлений ФАБР в соответствии с Римскими критериями IV диагностики и лечения функциональной гастроинтестинальной патологии среди пациентов школьного возраста.

Установлена распространенность СИБР тонкой кишки и нарушенного переваривания ферментируемых углеводов среди детей младшего и старшего школьного возрастов, страдающих ФАБР.

Изучена распространенность ПА и основных ее клинических симптомов на первом году жизни у детей школьного возраста с ФАБР.

Определен недостаточный уровень обеспеченности витамином D детей школьного возраста, страдающих различными ФАБР.

Выявлена высокая эффективность использования пробиотика *B. infantis* 35624 в комплексном лечении СРК у детей школьного возраста.

Доказана эффективность использования водного раствора холекальциферола в профилактике рецидивирования основных симптомов ФГИР, сопровождающихся абдоминальной болью, и нормализации показателей обеспеченности организма витамином D.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Изученные в работе данные установили влияние длительного военного конфликта на повышение распространенности ФАБР среди пациентов школьного возраста, проживающих в Донецкой Народной Республике. Результаты проведенной работы помогают улучшить дифференциальную

диагностику ФАБР у детей школьного возраста. Полученные результаты исследования позволили расширить представления о роли пищевой аллергии, СИБР тонкой кишки, нарушенного переваривания ферментируемых углеводов, недостаточности витамина D в патогенезе ФАБР у детей школьного возраста.

Для практического звена здравоохранения предложен метод комплексной терапии СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) у детей школьного возраста с использованием пробиотика *B. infantis 35624*, доказавший свою эффективность в купировании основных симптомов заболевания и коррекции СИБРТК. Также разработана схема саплементации водного раствора холекальциферола, которая позволяет уменьшить частоту рецидивирования ФАБР и нормализовать уровень обеспеченности витамином D ребенка.

Методология и методы исследования.

В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клиничко-лабораторные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту.

1. Длительный военный конфликт является важным фактором в повышении распространенности ФАБР у детей школьного возраста, проживающих в Донецкой Народной Республике.

2. Среди нозологических форм ФГИР с болью в животе у пациентов младшего школьного возраста наиболее характерным является развитие ФАБ, не имеющей четкой локализации, а среди пациентов старшего школьного возраста установлено снижение доли пациентов с данным расстройством и соответственное увеличение больных с локализованным абдоминальным болевым синдромом, который ассоциирован с актом дефекации – синдром

раздраженного кишечника (СРК) или приемом пищи – функциональной диспепсией (ФД).

3. Для пациентов школьного возраста, страдающих ФАБР, характерным является наличие низкой обеспеченности витамином D на фоне высокой частоты развития СИБР тонкой кишки и нарушенного переваривания ферментируемых углеводов.

4. Среди пациентов школьного возраста, страдающих ФАБР, установлена высокая распространенность ПА на первом году жизни с преобладанием ее гастроинтестинальных симптомов, что можно рассматривать в качестве предиктора развития ФГИР у детей.

5. Использование в комплексной терапии детей школьного возраста, страдающих СРК, пробиотика *B. infantis* 35624 позволяет эффективно в более короткие сроки купировать исчезновение основных симптомов заболевания на фоне нормализации микробиотического баланса в кишечнике.

6. Прием водного раствора холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки курсом до 6 месяцев у детей старшего школьного возраста позволяет сократить частоту рецидивирования симптомов ФАБР, а также нормализовать уровень обеспеченности витамином D у ребенка.

Внедрение в практику результатов исследования.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы педиатрического отделения КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», КУ «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка», ООО «Био-лайн» г. Донецк, ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецк», а также в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Степень достоверности результатов диссертации.

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением современных принципов и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Апробация результатов исследования.

Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на II Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Донецк, 2019), III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2019), II Научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019» (Донецк, 2019), VII Юбилейной республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье ребенка как предмет комплексного мультидисциплинарного исследования» (Луганск, 2019), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (Луганск, 2020), XXVI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2020), IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2020), заседании педиатрических кафедр ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Апробационном семинаре по специальности 14.01.08 – педиатрия при Диссертационном совете Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (Протокол №1 от 29.10.2020 г.).

Публикации.

По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из которых 5 статей, в которых изложены основные результаты диссертационной

работы, в журналах Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа изложена на русском языке на 175 страницах печатного текста (основной текст – 145 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка использованных источников, который содержит 214 наименований (74 отечественных и 140 зарубежных). Работа иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Классификация, особенности этиопатогенеза, диагностики и лечения функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей на современном этапе

ФГИР – это комплекс постоянных или повторяющихся симптомов, свойственных определенному возрасту, не объяснимых структурными или биохимическими нарушениями [1]. Функциональные расстройства обычно не влияют на нормальное развитие ребенка и могут возникать вследствие недостаточной адаптации в ответ на различные внешние или внутренние стимулы. ФГИР в отличие от патологии, обусловленной органическими изменениями со стороны того или иного органа, связаны с нарушениями нервной и/или гуморальной регуляции различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2].

Известно, что пик распространенности патологии верхних отделов ЖКТ в детском возрасте приходится на период полового созревания. У старших школьников заболевания пищеварительной системы занимают третье место по частоте обращаемости за амбулаторной помощью и выступают одной из ведущих причин освобождений от занятий в школе длительностью свыше 30 дней в году. Пубертатный период характеризуется бурным ростом и созреванием всех органов и систем ребенка. В это время происходит нейроэндокринная перестройка всего организма, определяющая не только уровень его здоровья и качество жизни, но и устойчивость в дальнейшем к различным заболеваниям. В организме подростка активно формируются основные регуляторные механизмы, определяющие изменение характера нейроэндокринных взаимоотношений. Морфофункциональные изменения мозга и лимбико-ретикулярной системы создают условия для слияния нейrogenного и гуморально-гормонального путей

регуляции, меняют их функциональные взаимоотношения, необходимые для завершения развития и становления ребенка [3]. В данный период жизни определяется обостренная восприимчивость и ранимость ребенка по отношению к факторам внешнего мира, а повышенная агрессивность микросоциума приводит к тому, что даже обычные средовые факторы способны поставить механизмы адаптации на грань срыва [4].

Известно, что в детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы оказывают большое влияние на психосоциальное развитие ребенка, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей [5–7]. Данные факторы во многом определяют и предрасположенность ребенка к развитию ФГИР, включающих нарушения моторики и чувствительности ЖКТ, изменение локальных иммунных свойств его слизистой оболочки и состава микробиома. ФГИР не представляют непосредственной угрозы для жизни пациента, однако в значительной мере снижают качество его жизни на фоне четкой взаимосвязи между манифестацией и выраженностью симптоматики и психологической дезадаптацией [6–9].

Согласно биопсихосоциальной модели ФГИР симптомы патологии функциональной патологии ЖКТ развиваются из-за комбинации нескольких известных патофизиологических детерминант: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, изменение мукозального иммунитета и воспалительного потенциала, включающего в себя изменения в бактериальной флоре, реализующееся в нарушение взаимодействия оси «мозг–кишечник» – дисрегуляция пищеварительного тракта со стороны центральной нервной системы [1, 10–12].

Важной особенностью ФГИР является их системность, как правило, в различной степени страдают все отделы системы пищеварения, хотя симптомы могут указывать на какую-либо определенную область поражения [12].

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью пациентов различного возраста к специалисту являются жалобы, связанные с

наличием абдоминальной боли. Частота таких жалоб среди детского населения составляет 20–50% [13]. При этом до 90% случаев абдоминальной боли в детском возрасте обусловлены функциональными причинами [3, 14].

ФАБР являются наиболее распространенным классом функциональных расстройств ЖКТ, который характеризуется наличием у пациента повторных эпизодов абдоминальной боли, либо их эквивалентов в сочетании, в большинстве случаев, с диспептическими симптомами или расстройствами акта дефекации [15].

На сегодняшний день группа ФАБР у детей согласно рекомендациям «Римского консенсуса IV» входит в раздел «H2» и включает функциональную диспепсию (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), абдоминальную мигрень, а в тех случаях, когда у детей симптомы не отвечают диагностическим критериям данных расстройств, предложен термин – функциональная абдоминальная боль (ФАБ) без других специфических проявлений («functional abdominal pain-not otherwise specified (FAP-NOS)») [10, 11].

Частота встречаемости отдельных нозологических форм ФАБР существенно различается – наиболее распространенными представителями данной группы ФГИР у детей являются ФД и СРК, а такие диагнозы как «абдоминальная мигрень» или ФАБ в отечественной практической гастроэнтерологии практически не регистрируются [12].

В педиатрической практике диагноз функционального расстройства ЖКТ, как нозологической единицы, до настоящего времени выставляется с определенными затруднениями. Это связано с отсутствием единого подхода к диагностике данной патологии [16]. Помимо этого и симптоматика ФГИР может существенно различаться у детей разного возраста, но это не нашло отражения ни в международных («Римский консенсус IV», 2016), ни в отечественных (Клинические рекомендации Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей, 2019) соглашениях [3].

Несогласованность диагностических критериев, отсутствие какого-либо единого лабораторного маркера ФГИР [17] приводят к постановке ребенку необоснованных диагнозов, назначению патогенетически неоправданной терапии, и, как следствие, к полипрагмазии, повышению затрат на лечение, снижению комплаентности больных, пролонгации сроков лечения, естественному снижению эффективности лечения [18, 19]. Начавшись в раннем или дошкольном возрасте, ФГИР при неправильном лечении и продолжающемся воздействии триггерных факторов имеет тенденцию к трансформации клинической симптоматики [3].

Длительное рецидивирующее течение расстройств, неэффективное направления терапии приводят к значительному снижению качества жизни, длительной ограниченности в приеме ряда продуктов питания и напитков, изменению туалетных привычек, что обязательно сказывается на психологическом состоянии больного, усугубляя течение заболевания, разочаровывая пациента в отношении к лечению, снижая его комплаентность, а в глобальном смысле приводит к существенному экономическому ущербу для системы здравоохранения за счет прямых и косвенных расходов на лечение данных больных [18, 20].

Классификация и диагностика ФГИР основана в первую очередь на оценке симптомов, данных анамнеза, объективного обследования и результатах минимального набора лабораторных исследований, что позволяет в короткие сроки поставить предварительный диагноз [21, 22]. Проведение углубленного лабораторного либо инструментального обследования рекомендовано лишь при подозрении на наличии органической патологии у пациента. Эксперты педиатрического комитета «Римского консенсуса IV» приводят перечень потенциальных симптомов тревоги у детей с хронической абдоминальной болью, наличие которых исключает у пациента функциональный генез заболевания и может направить поиски на наличие органической патологии:

- отягощенный семейный анамнез по наличию воспалительных заболеваний кишечника, целиакии или язвенной болезни;

- персистирующая абдоминальная боль в правом верхнем или правом нижнем квадрантах живота;
- дисфагия, одинофагия (боль при глотании);
- персистирующая рвота;
- гастроинтестинальные потери крови;
- ночная диарея;
- артрит;
- периректальные заболевания;
- необъяснимая потеря массы тела;
- замедление роста и темпов полового развития;
- необъяснимая лихорадка [21, 22].

1.1.1. Функциональная диспепсия

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность ФД в разных странах сильно варьирует, что связано с различной интерпретацией симптомов данной патологии. Среди европейцев ФД встречается у 20% лиц, в США – у 29%, а в Корее – у 11% [2, 23]. В материалах «Римского консенсуса IV» говорится о том, что в США, согласно опросам матерей, 5–10% подростков отмечают наличие диспепсических симптомов [22].

ФД – симптомокомплекс, который должен включать один или более из следующих симптомов, продолжительностью по крайней мере 4 дня в месяц:

- чувство переполнения после еды,
- раннее насыщение,
- эпигастральная боль или жжение, не ассоциированные с актом дефекации,
- после соответствующей оценки симптомы не могут быть полностью объяснены другими состояниями [22].

Согласно Клиническим рекомендациям Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2019) в эти симптомы целесообразно включение тошноты [12, 24].

Гипотезы патогенеза ФД включают изменения моторики гастродуоденальной зоны: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, нарушение желудочной аккомодации, замедление эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки; минимальное воспаление слизистой оболочки, генетическая предрасположенность. Вследствие комплекса механизмов формируется висцеральная гиперчувствительность стенок желудка и двенадцатиперстной кишки, которая приводит к возникновению и персистированию клинических симптомов под воздействием различных стимулов [25, 26].

В ФД в настоящее время выделение следующих подтипов:

- Постпрандиальный дистресс-синдром включает беспокоящее постпрандиальное чувство переполнения или раннее насыщение, препятствующие завершению обычного приема пищи. Подтверждают картину вздутие в верхней части живота, постпрандиальная тошнота или чрезмерная отрыжка.

- Эпигастральный болевой синдром включает все следующие симптомы: беспокоящая (достаточно сильная, чтобы мешать нормальной жизнедеятельности) локализованная боль или жжение в эпигастральной области. Боль негенерализованная или локализованная в других областях живота, или грудной клетки, не уменьшающаяся после акта дефекации или отхождения газов. Подтверждающие критерии могут включать боль жгучего характера, но без ретростернального компонента и боль, которая обычно появляется или уменьшается после приема пищи, но может проявиться также во время голода [22].

Этиологическими факторами ФД являются социальная дезадаптация, психологическое напряжение, стресс, утомление, нарушение режима сна, учебы

и отдыха, диеты, прием медикаментов (противовоспалительные средства, антибиотики), перенесенные кишечные инфекции.

Роль эндоскопического исследования в диагностике ФД у детей до конца на сегодняшний день не определена. Отечественными авторами предлагается следующий алгоритм определения показаний для проведения эндоскопии желудка и двенадцатиперстной кишки:

- эпидемиологические (мужской пол, подростковый возраст, отягощенный семейный анамнез по язвенной болезни);
- клинические (ночные боли, голодные боли, редкая сильная боль);
- неэффективность к стандартной терапии в течение 2 нед.

Кроме этого, очевидно, что эндоскопическое исследование необходимо проводить при наличии у ребенка симптомов тревоги [24].

На сегодняшний день нет достаточного количества рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности различных методов лечения ФД у детей. Принципы терапии ФД были пересмотрены в последние годы. Они включают в себя, прежде всего проведение общих мероприятий, таких как обучение и переубеждение больных, нормализация образа жизни, диетические рекомендации (частое, дробное питание с ограничением содержания жиров), отказ от кофеин-содержащих продуктов и напитков, курения, алкоголя и приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Необходимо обратить внимание на коррекцию психологических факторов, которые могут явиться причиной развития проблемы или способствовать ее прогрессированию. В «Римском консенсусе IV» отмечается целесообразность соблюдения данных мероприятий, но указывается на отсутствие систематических исследований по доказательности их эффективности [22, 27].

В качестве медикаментозного лечения для пациентов с преобладанием эпигастрального болевого синдрома рекомендовано использование антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, а также ингибиторов протонной помпы.

Лечение пациентов с тошнотой, вздутием живота и чувством раннего

насыщения в большинстве случаев оказывается более трудным. В терапии могут быть использованы прокинетики и координаторы кишечной моторики (тримебутина малеат) [10, 11, 27].

1.1.2. Синдром раздраженного кишечника

СРК – симптомокомплекс, характеризующийся ненормальной частотой стула (4 раза или более в сутки либо 2 раза и менее в неделю), нарушением формы и консистенции стула (сегментированный/жесткий или разжиженный/водянистый), акта дефекации (дополнительное усилие, императивность позывов), наличием в стуле слизи и вздутием живота [22, 24]. Обязательным условием постановки диагноза СРК является связь абдоминальной боли с актом дефекации – с изменениями в частоте или консистенции стула.

Распространенность СРК в зависимости от региона мира варьирует от 10 до 25% [28]. В Российской Федерации данная цифра находится на уровне около 15% [29]. СРК можно назвать заболеванием молодого и среднего возраста, так как среди пациентов преобладают люди, не достигшие 50 лет. Встречаемость СРК среди женщин остается более высокой, чем среди мужчин [30]. Подъем заболеваемости СРК также приходится на подростковый возраст [3].

СРК, как и другие функциональные расстройства кишечника, рассматривается в качестве мультифакториальной патологии с комплексом патофизиологических факторов. Триггерами СРК могут быть перенесенный гастроэнтерит, пищевая непереносимость, хронический стресс, отрицательные эмоции, психологические расстройства (тревога, депрессия, импульсивность, гнев) [31, 32]. Результирующие патофизиологические механизмы вариабельны и индивидуальны, и включают нарушения моторики, висцеральную гиперчувствительность, повышенную кишечную проницаемость, иммунную активацию, воспаление слизистой оболочки кишечника минимальной степени активности, нарушения состава микробиоты и расстройство функционирования

оси «мозг–кишечник» [26]. Воспаление слизистой оболочки может носить вторичный характер, т.е. быть следствием нарушения моторики, приводящее 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 ВЗК [33]. Данный феномен получил в англоязычной научной литературе обозначение «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (low-grade mucosal inflammation). Воспаление может являться следствием инфекционного процесса (при постинфекционном СРК), но также может быть обусловлено изменениями в составе микрофлоры кишечника, нейрогуморальными механизмами (в том числе стрессом) или пищевой аллергией [34, 35].

Диагностические критерии СРК должны включать все ниже перечисленное:

- Абдоминальная боль по крайней мере 4 дня в месяц, связанная с одним или более из следующих критериев:
 - дефекация,
 - изменение частоты стула,
 - изменение формы стула.
- У детей с запором боль не устраняется после купирования запора (дети, у которых боль устраняется после купирования запора, имеют функциональный запор, а не СРК).
- После соответствующей оценки симптомы не могут быть полностью объяснены другим состоянием.

Соответствие критериям должно наблюдаться в течение не менее 2 последних месяцев перед диагностикой [22].

СРК можно разделять на подтипы, базирующиеся на преобладании определенной формы кала у пациента, согласно Бристольской шкале формы кала (БШФК): СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК смешанный тип, СРК неклассифицированный (не выделяется в

Клинических рекомендациях Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2019)) [22, 36, 206].

Также в последние годы получила распространение классификация СРК, основанная на превалирующем этиологическом факторе: постинфекционный СРК, вариант расстройства, связанный с непереносимостью пищевых продуктов, классический СРК, индуцированный стрессом [12].

Диагностика СРК основывается на четырех ключевых пунктах: жалобы и анамнез, объективное обследование, минимальное количество лабораторных тестов, при клинических показаниях (наличие «симптомов тревоги» и подозрение на органическую патологию) – колоноскопия или другие инструментальные методы исследования.

На сегодняшний день проведено лишь небольшое количество рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению СРК в педиатрической практике. Пациентам рекомендуется перемена стиля жизни: физическая активность, устранение стрессовых ситуаций, восстановление сна [37, 38].

Среди диетических рекомендаций у пациентов с СРК доказало свою эффективность использования диеты low-FODMAP. FODMAP – акроним, определяющий компоненты данной диеты («Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols»), что означает «вызывающие брожение олиго-, ди- и моносахариды и полиолы». Такими компонентами являются фруктоза, лактоза, ксилит, сорбит и др. Данные компоненты пищи плохо ферментируются и всасываются в тонкой кишке, в связи с чем их переваривание происходит под воздействием кишечной микробиоты с образованием газов, что становится причиной развития вздутия живота, абдоминального болевого синдрома и диареи [39–46].

В рекомендациях «Римского консенсуса IV» при лечении СРК у взрослых назначение медикаментозной терапии зависит в первую очередь от подтипа СРК [21]. Однако большинство из предложенных консенсусом препаратов либо не

зарегистрированы на территории Российской Федерации, либо имеют определенные побочные эффекты или противопоказаны для использования в педиатрической практике, что, безусловно, ограничивает терапевтические возможности врача-педиатра, столкнувшегося с проблемой лечения пациента, страдающего СРК.

Патогенетическая терапия больных с СРК в большинстве случаев остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием этиологических факторов, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы [47], наличием в большинстве случаев коморбидности за счет сопутствующих заболеваний и так называемого синдрома перекреста ФГИР, наиболее частым из которых является перекрест СРК и ФД [48, 49].

Лечение СРК с преобладанием запора следует начинать с таких рекомендаций как увеличение в рационе пациента объема потребляемой жидкости до 1,5-2 л в сутки, растительной клетчатки, а также повышение физической активности [37, 38, 50, 51]. Рекомендовано использование слабительных, увеличивающих объем каловых масс (семена подорожника), осмотических слабительных (полиэтиленгликоль, лактулоза), препаратов, стимулирующих моторику кишечника (натрия пикосульфата) [36, 52–55].

В настоящее время с позиций доказательной медицины в лечении пациентов, страдающих СРК, подтверждена эффективность препаратов, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба этих механизма [22, 56–59].

Спазмолитики используются для лечения абдоминальной боли и спазмов при всех подтипах СРК. Мета-анализ с участием 12-ти различных спазмолитиков показал, что данный класс препаратов превосходит плацебо в профилактике рецидивов симптомов СРК [56].

Ряд клинических исследований сообщает об эффективности применения масла мяты перечной в уменьшении выраженности абдоминального болевого синдрома [60, 61].

При СРК-Д также рекомендовано назначение опиоидных агонистов (лоперамида), энтеросептиков, антибиотиков (рифаксимины), 5-НТЗ-антагонистов (ондансетрона), диоктаэдрического смектита [53, 57, 62–64].

Имеются данные, свидетельствующие о пользе ряда пробиотических штаммов в лечении СРК, как у взрослых пациентов, так и у детей [65–74]. Однако практически ни один штамм, прошедший в западных странах научную оценку возможности применения при СРК, не зарегистрирован на территории Российской Федерации и Украины. В связи с этим экстраполировать эффективность данных штаммов на все препараты с пробиотическими свойствами, представленными на нашем рынке, является неправомочным и ошибочным.

1.1.3. Абдоминальная мигрень

Абдоминальная мигрень является достаточно редким ФАБР. Однако достоверные сведения о распространенности данного расстройства отсутствуют. Дети с абдоминальной мигренью отмечают в качестве провоцирующих факторов: стресс, усталость или поездки на дальние расстояния, а в качестве факторов, вызывающих улучшение состояния: отдых и сон. Следует отметить, что в Клинических рекомендациях Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов Российской Федерации по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2020) [12, 24] данная нозология отдельно не выделяется.

Диагностические критерии абдоминальной мигрени включают все приведенные ниже и должны отмечаться по крайней мере дважды:

- пароксизмальные эпизоды интенсивной острой периаумбиликальной по средней линии или диффузной абдоминальной боли, которая длится 1 час и более;
- эпизоды разделены периодами от нескольких недель до месяцев;

- боль делает пациента нетрудоспособным и мешает нормальной деятельности;
- стереотипная картина и симптомы у отдельных пациентов;
- боль ассоциируется с двумя или более из следующих состояний: анорексия, тошнота, рвота, головная боль, светобоязнь, бледность;
- после соответствующей оценки симптомы не могут быть полностью объяснены другим состоянием.

Соответствие критериям должно наблюдаться в течение не менее 6 последних месяцев перед диагностикой [75].

Сочетание неспецифических продромальных симптомов, таких как изменение поведения или настроения, светобоязнь и различные вазомоторные реакции, похожие на те, что испытывают дети с мигренью, с улучшением состояния после приема amitriptyline подтверждает диагноз абдоминальной мигрени.

В процессе постановки диагноза также необходимо исключить заболевания, связанные с органической патологией, основным симптомом которых является абдоминальный болевой синдром: урологические обструктивные процессы, обструкции ЖКТ, заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы, а также психические расстройства.

Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований указывают на эффективность использования amitriptyline, propranolol, ciproheptadine в профилактике абдоминальной мигрени у детей [10, 12]. Однако использование данных препаратов возможно лишь после консультации психиатра.

1.1.4. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений

Функциональная абдоминальная боль (ФАБ) без других специфических проявлений – продолжительная или часто рецидивирующая боль,

локализованная в околопупочной области или в других областях живота, которая наблюдается на протяжении более 2 месяцев, при частичном или полном отсутствии связи между болью и физиологическими событиями (т.е. приемом пищи, дефекацией и др.), сопровождается незначительной потерей повседневной активности, отсутствием органических причин боли и диагностических признаков других ФГИР. Интенсивность, характер боли, частота приступов могут быть разнообразными.

В среднем 35–40% детей дошкольного либо младшего школьного возраста жалуются на боль в животе еженедельно. Лишь у 1/3 из них симптомы соответствуют критериям любого из ФАБР, представленными в «Римском консенсусе IV». В Российской Федерации согласно данным эпидемиологических наблюдений среди детей в структуре заболеваний, сопровождающихся болью в животе, ФАБ составляет около 40% [3, 24].

Феномен боли при ФАБ обусловлен усилением ее восприятия в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации (в меньшей степени) и ее недостаточного нисходящего подавления (в большей степени) [76].

Процессу амплификации болевых ощущений при ФАБ способствует ряд факторов, к которым относят, прежде всего, психические стрессы. Существуют доказательства связи между психологическим стрессом и хронической абдоминальной болью в детском и подростковом возрасте. Хроническая абдоминальная боль ассоциируется со стрессовыми жизненными ситуациями, такими как развод родителей, госпитализация, страхи, жестокое обращение, проблемы в школе [77].

Отличительной особенностью патогенеза ФАБ является отсутствие висцеральной гиперчувствительности и взаимосвязи манифестации абдоминального болевого синдрома с характером питания, перенесенной пищевой инфекцией [78].

Для диагностики ФАБ необходимо наличие следующих критериев:

- эпизодическая или продолжительная абдоминальная боль, преимущественно в околопупочной области, которая не связана с физиологическими причинами (прием пищи, дефекация, менструация);
- недостаточно критериев для СРК, ФД или абдоминальной мигрени;
- после полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть полностью объяснены анатомическими, структурными, воспалительными или метаболическими причинами.

Перед постановкой диагноза критерии должны беспокоить как минимум 2 месяца, не реже 1 раза в неделю.

В терапии ФАБ важное место занимает установление правильных взаимоотношений между врачом и ребенком, а также его родителями, объяснение им (на доступном уровне) механизмов возникновения у них боли, их переубеждение, преодоление негативизма и повышение ответственности больных за результаты лечения, анализ факторов, которые способствовали их возникновению или усилению [16].

Исходя из вышеуказанного, важным аспектом лечения детей с ФАБР, является отношение пациента и его родителей к жалобам, предъявляемым ребенком. Терапия данной группы заболеваний является комплексной с обязательным использованием нескольких групп препаратов с различными механизмами действия [79, 80]. Лечебные мероприятия должны начинаться с устранения провоцирующего фактора, коррекции режима дня и диетотерапии с исключением продуктов, вызывающих манифестацию симптомов. В плане медикаментозного лечения лишь немногие препараты доказали свою эффективность в проведенных рандомизированных клинических исследованиях. Особое внимание на сегодняшний день уделяется использованию определенных штаммов пробиотиков, координаторам моторики пищеварительного тракта, спазмолитикам (большинство из современных препаратов данной группы имеют возрастные ограничения для применения в педиатрической практике). Применение седативных препаратов, в т.ч. антидепрессантов, использование

психотерапевтических методов рекомендовано к использованию лишь после консультации соответствующего специалиста [81–83].

Таким образом, у всех ФАБР одним из триггерных факторов рассматривается воздействие стресса, инициирующего дисбаланс по оси «мозг–кишечник», а в последние годы в эту ось добавляется и третье звено «мозг–кишечник–микробиота». В свою очередь, дети, проживающие в Донецкой Народной Республике, уже более шести лет находящиеся в условиях воздействия хронического стресса, вызванного периодическими боевыми действиями в регионе, изменением уровня жизни, характера питания и т.д., составляют особую группу пациентов, среди которой течение любой соматической патологии будет иметь определенные особенности. В связи с этим, актуальным является изучение распространенности ФАБР, их нозологической структуры, особенностей клинической симптоматики среди пациентов школьного возраста, проживающих в Донбассе.

1.2. Эффективность использования пробиотиков в лечении заболеваний кишечника

За последние годы возрос интерес к возможной роли микробиоты кишечника в патогенезе ФГИР [84]. Способность микроорганизмов, населяющих кишечник, вырабатывать нейротрансмиттеры, изменяющие при этом секрецию и моторику кишечника, а также порог висцеральной чувствительности и барьерные свойства слизистой оболочки свидетельствует о существенной роли дисбиотических изменений в патогенезе СРК [85].

В аналитических обзорах и метаанализах, а также в материалах «Римского консенсуса IV» отмечается, что изменение состава кишечной микробиоты может рассматриваться в качестве одного из звеньев патогенеза СРК, изменяя нейромоторные сенсорные, барьерные функции кишечника и их взаимодействие по оси «головной мозг – кишечник» [2, 12, 21, 22, 86].

Использование пробиотиков является перспективным методом лечения пациентов с ФГИР. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. Пробиотические бактерии обладают множеством положительных свойств. Они непатогенны для человека, выдерживают прохождение через кислую среду желудка, могут адгезироваться к эпителиальным клеткам слизистой оболочки кишечника и колонизировать их. Как и представители нормальной микрофлоры, пробиотические штаммы, встраиваясь в метаболизм, способны выполнять такие функции, как поддержание колонизационной резистентности, метаболизм пищевых субстратов, продукция метаболитов для макроорганизма, регуляция местного и адаптивного иммунного ответа, усиление кишечного барьера. Пробиотики применяются при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушением баланса в биотопах организма [33, 87, 88]. Существует множество видов пробиотиков, но не все из них доказали свою эффективность. На сегодняшний день все более актуальной становится стратегия штаммоспецифичности использования пробиотиков не только при лечении заболеваний ЖКТ, но и при патологии других органов и систем.

В настоящее время *Bifidobacterium infantis* 35624 имеет лучшую доказательную базу эффективности применения при СРК и рекомендован «Римским консенсусом IV» для лечения пациентов с данной патологией [21, 22, 86]. Доказано, что *B. infantis* 35624, широко изучаемый два десятилетия, оказывает направленное действие на толстую кишку. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, продемонстрированные преимущества использования пробиотиков, применимы только к данному специфическому штамму, но не к общему роду или виду и не к пробиотическим препаратам в целом [89–91].

B. infantis 35624 – натуральный бактериальный штамм, который изначально был выделен из терминального отдела подвздошной кишки здоровой 70-летней женщины. Поскольку эта женщина была субъектом под номером 356 в исследовании, проведенном компанией Alimentary Health, а выбранный изолят

был 24-м, штамм получил номер 35624. В 2016 году при секвенировании и сравнении полного генома данного микроорганизма с другими геномами бактерий рода *Bifidobacterium* была обнаружена идентичность штаммов *B. infantis* 35624 и *B. longum* 35624.

В исследовании при изучении фекального выделения *B. infantis* 35624 с помощью метода полимеразной цепной реакции до и после 8 недель ежедневного приема пробиотика, продемонстрирована способность микроорганизма преодолевать в капсулированной форме агрессивные среды желудка и тонкой кишки [92].

К важным свойствам *B. infantis* 35624 можно отнести способность пробиотика индуцировать иммуномодулирующие эффекты, что показано в ряде исследований на животных, а также у пациентов с различными заболеваниями кишечника.

На первоначальном этапе исследований оценки эффективности *B. infantis* 35624 в эксперименте на крысах было обнаружено несколько противовоспалительных свойств данной бактерии. Так, крысы с воспалением толстой кишки на фоне отсутствия интерлейкина (ИЛ) 10, получали *B. infantis* 35624 или плацебо в течение 19 недель. По завершении исследования у крыс, получавших пробиотик, воспалительный процесс в ЖКТ был значительно менее выражен, чем в группе, получавших плацебо [93].

При культивации эпителиальных клеток, полученных из толстой кишки человека, с *B. infantis* 35624 было отмечено уменьшение уровня ИЛ-8 по сравнению с исходными значениями [94].

В исследованиях, проведенных О'Mahony и соавторами, продемонстрировано, что прием *B. infantis* 35624 может изменить уровни цитокинов у больных с СРК. Так, установлено, что *B. infantis* 35624 индуцировал продукцию противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, мононуклеарами мезентериальных лимфатических узлов и периферической крови у пациентов с колитом в активной стадии [95]. В другом исследовании у здоровых

добровольцев также было показано, что прием *B. infantis* 35624 в течение 8 недель ассоциирован со значительным увеличением уровня ИЛ-10 [96].

Иммуномодулирующее и противовоспалительное свойства *B. infantis* 35624 являются актуальными для пациентов с СРК, поскольку современные данные подтверждают наличие минимального воспаления слизистой оболочки кишечника при данном ФГИР, которое может служить причиной развития висцеральной гиперчувствительности. Кроме того, данные свойства позволяют предполагать эффективность использования *B. infantis* 35624 и при лечении ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит).

Ряд исследований продемонстрировал эффективность и безопасность применения *B. infantis* 35624 в коррекции основных симптомов СРК у взрослых пациентов [97–100].

Так, в работе Р. J. Whorwell и соавторов было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое клиническое исследование, оценивающее эффективность *B. infantis* 35624 в лечении СРК и подборе оптимальной дозировки пробиотика. Обследовано 362 женщины с симптомами СРК. Установлены значительные улучшения на 4-й неделе лечения в группе пациентов, получавших *B. infantis* 35624 в дозе 10^8 КОЕ/мл, по таким показателям, как вздутие живота, ощущение неполного опорожнения кишечника, натуживание, удовлетворение дефекацией [99]. Также в данном исследовании отмечено улучшение общего самочувствия и качества жизни пациентов по результатам использования опросника IBS-QOL. Данные показатели в группе пациентов, получавших *B. infantis* 35624, были на 20% выше относительно группы сравнения. Полученные результаты показывают, что улучшение негастроэнтерологических проявлений СРК, которые рутинно не оцениваются в клинических исследованиях и в практической работе врача, на фоне терапии *B. infantis* 35624 являются важным составляющим для повышения удовлетворенности пациентов лечением.

В двух исследованиях, проведенных на крысах, показано, что использование пробиотика *B. infantis* 35624 способствует уменьшению

висцеральной гиперчувствительности и, соответственно, висцеральной боли при воспалении кишечника [101, 102].

Противовоспалительный эффект *B. infantis* 35624 подтвержден в исследовании D. Groeger, где отмечено, что пероральный прием пробиотика в течение 6–8 недель снижает повышенный уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-6) у пациентов с язвенным колитом. В отличие от пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получающих *B. infantis* 35624, у здоровых добровольцев, принимавших *B. infantis* 35624, и пациентов с язвенным колитом, получающих плацебо, уровни изучаемых воспалительных маркеров в плазме крови не изменились [103].

Возможным объяснением противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов данной бактерии является наличие на поверхности *B. infantis* 35624 специфического экзополисахарида (EPS624), способного модулировать секрецию цитокинов и снижать активацию транскрипционного фактора NF-κB [104, 105].

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Т. Ringel-Kulka и соавторами в 2016 году, оценивались эффекты *B. infantis* 35624 у добровольцев с жалобами на дискомфорт и метеоризм. В исследование было включено 302 человека, которые отмечали дискомфорт в области живота и вздутие чаще, чем 2 раза в неделю в течение трех месяцев. При этом участники исследования ранее не обращались к врачу и не получали никакого лечения по этому поводу в течение последние 12 месяцев. Испытуемые получали пробиотик *B. infantis* 35624 в дозе 10^9 КОЕ/мл в виде капсул или плацебо длительностью 4 недели. Обе группы показали статистически значимые отличия ($p < 0,001$) по уменьшению дискомфорта и вздутия живота после 4-недельного периода лечения. Не выявлено значимых различий по сумме баллов при оценке симптомов на момент завершения исследования между группой, получавшей пробиотик и плацебо. Однако, частота

«бессимптомных» дней была на 72% больше в группе, принимающей *B. infantis* 35624, по сравнению с группой, получающей плацебо ($p < 0,035$) [106].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном О'Mahony, принимали участие 77 мужчин и женщин с СРК с различными подтипами. В исследование проведено сравнение влияния приема в течение 8 недель *L. salivarius* UCC4331 и *B. infantis* 35624 на симптомы заболевания и уровни цитокинов. В ходе работы были оценены симптомы СРК (боль в животе, вздутие, нарушение перистальтики), качество жизни, оценена частота и консистенция стула, проведен микробиотический анализ, изучены уровни ИЛ-10 и ИЛ-12 в сыворотке крови. Прием *B. infantis* 35624 в течение 8 недель обеспечил достоверное уменьшение функциональной боли в животе, неприятных ощущений и вздутия живота, проблем со стулом, а также уменьшение общей симптоматики. Эффективность *B. infantis* 35624 отмечена у всех пациентов независимо от подтипа СРК. При этом позитивная клиническая динамика сопровождалась повышением содержания в сыворотке крови ИЛ-10 до уровня здоровых лиц и нормализацией соотношения ИЛ-10/ИЛ-12. Применяемый в качестве сравнения пробиотик *L. salivarius* UCC4331 не показал достоверного клинического и лабораторного улучшения [97].

В проведенных исследованиях отмечается хорошая переносимость *B. infantis* 35624 на протяжении периода всего наблюдения. Не отмечено каких-либо серьезных нежелательных эффектов от проводимого лечения.

В одном из последних метаанализов, проведенном американскими исследователями из США, отмечено, что пробиотики, содержащие в своем составе *B. infantis* 35624, являются эффективными в лечении СРК у взрослых. При этом применение *B. infantis* 35624 позволяет существенно облегчить симптомы заболевания (боли либо неприятные ощущения в животе; вздутие/метеоризм; расстройства стула – диарея/запор; чувство неполного опорожнения кишечника и неотхождения газов; натуживание и ряд других проявлений, в том числе и негастроэнтерологических) без развития побочных эффектов от лечения [107].

В другом метаанализе Allen A.P. и соавт. были подтверждены данные, что прием комплексных пробиотиков, содержащих *B. infantis 35624*, может являться эффективным вариантом терапии пациентов с СРК, который может значительно облегчить симптомы СРК без развития побочных эффектов от лечения. Однако авторами отмечается что, эффективность монопробиотика *B. infantis 35624* в лечении пациентов с СРК на сегодняшний день еще полностью не подтверждена, что требует дальнейшего изучения данной проблемы в клинических исследованиях [108].

В исследовании Kumar K. и соавт. было показано, что применение *B. infantis 35624* оказывает влияние на показатели СИБР тонкой кишки [109].

Таким образом, учитывая установленные противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты *B. infantis 35624*, использование данного пробиотика в лечении пациентов с СРК способствует эффективному купированию основных симптомов заболевания и в т.ч. негастроэнтерологических. Однако следует отметить, что работы по применению *B. infantis 35624* у пациентов с функциональной или органической патологией кишечника остаются немногочисленными, а в лечении пациентов детского возраста исследования по этому вопросу отсутствуют, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения данного направления терапии пациентов с СРК и в том числе в педиатрической практике.

1.3. Основные звенья метаболизма витамина D и его участие в регуляторных процессах в организме

Оптимальная обеспеченность детей витаминами, эссенциальными макро- и микроэлементами определяет их нормальный рост, умственное и физическое развитие, а также здоровье организма в целом. Для полноценной жизни и сохранения здоровья человеку в любом возрасте кроме основных пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) необходимы более 50 микронутриентов, которые должны ежедневно поступать в его организм с пищей. Помимо

незаменимых аминокислот, эссенциальных жирных кислот, микроэлементов к данной группе веществ относятся и витамины [110]. Микронутриенты – пищевые вещества, требующиеся организму в малых количествах (от нескольких микрограмм до десятков миллиграмм), которые в отличие от других незаменимых пищевых веществ (незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты) не являются пластинчатым материалом или источником энергии и участвуют в обмене веществ преимущественно как необходимые компоненты ряда биохимических и физиологических процессов, оказывая влияние на все виды обмена веществ, регуляцию различных функций, осуществление процессов роста, адаптацию и развитие организма [111, 112].

Особую группу витаминов составляют кальциферолы – жирорастворимые витамины группы D, которые не только поступают в организм с пищей, но и являются единственными биологически активными веществами, способными синтезироваться из стероидов под действием ультрафиолетового излучения определенного спектра. Наличие во многих органах и тканях человека рецепторов к активным метаболитическим формам витамина D (VDR) свидетельствует о широком спектре его действия, приближая по биологическим функциям к стероидным гормонам [113, 114].

Витамин D существует в двух формах – холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). Однако трансформация эргокальциферола в активные формы происходит более медленно, поэтому витамин D2 достаточно редко используется для компенсации дефицита витамина. Эргокальциферол вырабатывается растениями и грибами и поступает в организм только с пищей [115, 116]. Холекальциферол также может поступать с едой, если им обогащены продукты, или если он входит в состав биологически активных пищевых добавок. Оба витамина (D3 и D2) незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Витамин D не считается биологически активным, пока он не претерпевает две ферментативные реакции гидроксирования. Первая происходит в печени при участии фермента 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1, CYP2R1), способствующего образованию

25-гидроксивитамина D – 25(OH)D (кальцидиола). Второй этап активации витамина D происходит в почках. В условиях дефицита кальция и фосфора под воздействием 1-гидроксилазы (CYP27B1), кальцидиол превращается в биологически активный гормон кальцитриол (1,25-дигидроксиголекальциферол – 1,25(OH)₂D). Данный метаболит взаимодействует с VDR практически во всех органах и тканях организма человека оказывая влияние практически на все обменные процессы организма человека [117–119].

В одном из проведенных исследований продемонстрирована тенденция к сезонной вариабельности статуса 25(OH)D у подростков города Москвы: самая низкая обеспеченность обнаружена в мае, самая высокая – в июле, а с декабря по апрель происходит постепенное снижение среднего уровня кальцидиола в сыворотке крови [117].

Биологические эффекты витамина классифицируют на классические, регулирующие фосфорно-кальциевый гомеостаз в организме, и неклассические, которые включают в себя функции, не связанные с метаболизмом кальция. Основной эффект витамина D заключается в его влиянии на баланс сывороточного кальция и фосфатов. Это имеет первостепенное значение для нормальной минерализации костной ткани, мышечного сокращения, осуществления нервной проводимости и многих других клеточных функций. Недостаток витамина D приводит к нарушению обмена кальция и фосфора в костях, усилению деминерализации костной ткани, что впоследствии приводит к увеличению риска развития остеопороза [120–123].

Активное изучение функции витамина D на протяжении последних десятилетий показало, что помимо хорошо известной ключевой роли в минеральном обмене, его активные метаболиты оказывают существенное влияние на все виды обмена веществ, при этом данные эффекты опосредуются в основном через эндокринную систему, что позволяет рассматривать данный витамин как вещество с выраженным гормоноподобным действием [124–128]. Установлено, что для осуществления внекостных (некальциемических) эффектов

витамина D требуются значительно большие дозы холекальциферола, чем для проявления костных (кальциемических) функций [129].

Согласно современным рекомендациям оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней кальцидиола в сыворотке крови надежным методом [110].

В последние годы интерес к витамину D значительно возрос в связи с новыми взглядами на его роль в сохранении здоровья людей [190]. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира и носит своеобразный характер эпидемии [114, 130–132].

В связи с этим вопросы профилактики недостаточности данного микронутриента являются чрезвычайно актуальными для жителей всех регионов земного шара [133]. Проблема дефицита витамина D, как показывает практика и результаты эпидемиологических наблюдений, актуальна не только в регионах с пониженной инсоляцией [114]. Растущий уровень загрязненности атмосферы за счет промышленных выбросов и пыли препятствует проникновению ультрафиолетовых лучей определенного спектра, участвующих в синтезе витамина D. В связи с этим повышается роль его потребления с продуктами питания и/или с биологическими добавками к пище и препаратами холекальциферола [134–138].

Важно учитывать, что на усвоение витамина D из пищевых источников оказывают влияние курение, прием алкоголя и некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, энтеросорбенты, фенобарбитал и др.), а также синдром мальабсорбции, хронические заболевания печени и почек, наличие генетических мутаций и полиморфизмов, определяющих функцию VDR и др. [139–143].

Растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием различных

патологических процессов не только у детей, но и у пациентов взрослого возраста [144–149].

В последние годы детально изучаются механизмы влияния различных витаминов на иммунный ответ организма [150]. Установлено, что VDR имеются во многих тканях и клетках, включая иммунокомпетентные клетки, клетки мозга, кишечника, простаты, легочной ткани. Витамин D способен регулировать функцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета [150, 151]. Рецепторы VDR обнаружены почти во всех типах клеток иммунной системы: нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т- (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, а также дендритных и эпителиальных клетках, делая их восприимчивыми к витамин D-опосредованной модуляции. Накапливается все больше данных, доказывающих, что витамин D, помимо влияния на Th1 и Th2 иммунный ответ, способствует индукции регуляторных Т-клеток. Значительная концентрация VDR отмечается в популяциях Т-лимфоцитов и макрофагов, но самая высокая – в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD8 Т-лимфоцитах. Дендритные клетки представляют собой одно из наиболее важных звеньев в механизме иммунного ответа и регуляции гомеостаза иммунной системы. Основной функцией дендритных клеток является презентация антигена Т-лимфоцитам. Дендритные клетки, дифференцированные *in vitro* из моноцитов или клеток костного мозга, в присутствии 1,25(OH)₂D способны оставаться в незрелом состоянии, что характеризуется снижением выработки провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-12, ИЛ-23 и TNF α , играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При этом происходит повышение синтеза противовоспалительных ИЛ-10 и хемокина CCL22. Кроме того, витамин D стимулирует выработку TGF β и ИЛ-4, что в свою очередь подавляет провоспалительную активность Т-клеток [152].

Недостаточное поступление в организм витаминов является фактором, влияющим на состояние иммунитета, значительно снижающим устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, изменению обмена веществ и развитию различных патологических состояний [153, 154].

Дефицит витамина D относится к независимым факторам риска многих заболеваний и даже увеличения общей смертности. Недостаточная обеспеченность данным микронутриентом ассоциируется с риском развития патологии сердечно-сосудистой, костной, эндокринной, иммунной и других систем, остеопорозом, инфекционными, аллергическими, аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, а также ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и др. [137].

Помимо непосредственно иммуномодулирующего влияния, витамин D участвует в образовании дефензинов и кателицидина – антимикробных пептидов, которые обеспечивают естественную защиту от различных патогенов. На сегодняшний день доказана взаимосвязь между обеспеченностью организма витамином D и уровнем антимикробных пептидов. За последние годы учеными обнаружено множество генов, работу которых регулирует витамин D. Фрагменты генетической конструкции, получившие название VDRE (vitamin D response elements), примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR–RXR. VDRE кодируют пептиды кателицидин и дефензины. Основная задача дефензинов состоит в реализации врожденного иммунитета. По своей структуре эти антимикробные пептиды – небольшие (содержат 12–50 аминокислотных остатков) молекулы, обладающие антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, противопаразитарным действием. Для реализации противомикробного действия эти вещества проходят три этапа: накопление на поверхности патогенов, взаимодействие с анионными группировками фосфолипидных мембран и образование сквозных пор в оболочке бактерий. Взаимодействуя с клеточной мембраной возбудителя, дефензины деформируют ее поверхность, что в конечном итоге повышают проницаемость оболочки и уязвимость патогенов [155, 156]. Небольшие размеры позволяют дефензинам свободно проникать внутрь патогенов, ингибируя синтез ДНК и РНК, фосфолипазы и рибосом [157].

Эпителиальные клетки ЖКТ, респираторного и урогенитального трактов, кератиноциты обладают способностью синтезировать дефензины, и именно им

отведена важнейшая роль преграды на пути проникновения инфекции внутрь организма. Простое сопоставление ранее полученной информации о значимости дефензинов в обеспечении устойчивости организма против инфекционных агентов позволяет говорить о необходимости своевременной дотации витамина D для формирования иммунитета [158, 159].

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника могут быть реализованы с участием бактерий кишечной микробиоты [160, 161]. В макрофагах, лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах преимущественно обнаруживают α -дефензины, участвующие в регуляции качественного и количественного состава кишечной микробиоты [162, 163]. Так, активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (такими, как липополисахариды грамотрицательных бактерий) и цитокинами (TGF β и γ -интерферон), приводит к синтезу 1,25(OH) $_2$ D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счет активации регуляторных (T-reg) клеток. И, напротив, существует гипотеза о том, что модуляция кишечной микробиоты посредством использования пробиотиков способна изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующее влияние витамина D за счет повышения экспрессии VDR и снижать, таким образом, синтез провоспалительных цитокинов [164].

Оптимальное количество дополнительного витамина D все еще обсуждают специалисты во всем мире. Медикаментозная профилактика гиповитаминоза D на первом году жизни необходима абсолютно всем независимо от вида вскармливания [155]. Согласно рекомендациям Российской Федерации и Донецкой Народной Республики, всем детям начиная со второго месяца жизни и до трех лет необходим прием водного раствора холекальциферола в профилактической дозе 1000 ME/сутки ежедневно, включая летние месяцы [110, 129]. Дозы для проведения саплементации витамина D детей старше трех лет и подростков зависят от региона проживания, уровня обеспеченности данным микронутриентом, наличия сопутствующей патологии.

Таким образом, витамин D с современных позиций рассматривается как иммуномодулятор, воздействующий на различные клетки иммунной системы, оказывая влияние на разные звенья иммунитета [162–165].

Полученные в результате многочисленных исследований данные о влиянии витамина D на нормальные процессы развития ребенка, а участие недостаточности данного микронутриента в патогенезе множества соматических и инфекционных заболеваний, обуславливает актуальность дальнейшего изучения влияния обеспеченности витамином D на течение функциональной патологии ЖКТ среди пациентов школьного возраста.

1.4. Роль дефицита витамина D в патогенезе заболеваний кишечника

Последнее десятилетие ознаменовалось множеством клинических исследований, посвященных изучению обеспеченности витамином D здорового населения различных регионов, а также роли недостаточности данного микронутриента в патогенезе патологических процессов и оценки эффективности различных схем сапплементации холекальциферола в регрессии лабораторных показателей и клинических симптомов различных заболеваний [166–175].

Учитывая иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты витамина D, а также тот факт, что синдром мальабсорции является одной из причин развития недостаточности микронутриентного баланса организма, особый интерес представляет изучение роли низкой обеспеченности данным витамином в патогенезе патологии кишечника, а также оценка эффективности дополнительного приема холекальциферола в терапии пациентов с заболеваниями ЖКТ [155].

Большинство работ, посвященных изучению оценки обеспеченности пациентов витамином D, было проведено среди больных с наиболее тяжелой патологией кишечника – воспалительными заболеваниями кишечника и целиакией.

Поскольку витамин D оказывает ингибирующее влияние на продукцию ИЛ-12, он способен снижать активность воспалительного процесса в тканях при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при ВЗК [178]. Данный микронутриент влияет также и на другой патогенетический фактор развития патологии кишечника – гомеостаз слизистой оболочки толстой кишки, сохраняя целостность эпителиального барьера и заживляющую способность эпителия [179–180]. Данные свойства реализуются путем увеличения экспрессии белков, отвечающих за плотное соединение эпителиальных клеток между собой, включая окклюдин, клаудин, винкулин, зонулин [181], поэтому дефицит витамина D приводит к повышенной восприимчивости слизистой оболочки кишечника к повреждению и значительно увеличивает риск формирования воспалительного процесса [182, 183].

Исследования, проведенные на мышах, свидетельствуют о том, что дефицит витамина D может нарушать микробный гомеостаз толстой кишки. Так, мыши, не имеющие рецепторов VDR в эпителиальных клетках толстой кишки, имели склонность к развитию колита. При этом у данных особей были выявлены значительные различия в составе кишечного микробиома по сравнению с мышами с интактными VDR [181].

Результаты многочисленных проведенных исследований продемонстрировали, что для пациентов с ВЗК характерен дефицит витамина D даже в период клинической ремиссии заболевания. Кроме того, установлено, что сниженный уровень данного микронутриента является одним из факторов, влияющих на риск развития обострения и прогрессивный характер течения заболевания [183, 184].

Исследование A. N. Ananthkrishnan и соавт., включавшее 3217 пациентов с ВЗК, установило, что дефицит витамина D связан с увеличением активности клинических проявлений заболевания, что приводит к более длительным срокам госпитализации и увеличению частоты хирургических вмешательств в терапии обследованных больных, а также к повышению риска злокачественной трансформации патологического процесса в кишечнике. В свою очередь,

нормальная концентрация кальцидиола в сыворотке крови значительно уменьшает данные показатели [184].

В результате обширной атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника при целиакии и воспалительных ее изменений при ВЗК нарушаются процессы всасывания витамина D [177, 185–197]. В клетках слизистой оболочки кишечника данный витамин стимулирует синтез кальцийсвязывающего белка кальбиндина, необходимого для активного транспорта кальция. Действие паратгормона, проявляющееся усилением абсорбции кальция, осуществляется через его стимулирующий эффект на продукцию кальцитриола почками [185]. В отсутствие витамина D способно абсорбироваться лишь 10–15% кальция, поступающего с пищей, в то время как достаточное потребление витамина усиливает всасывание кальция до 30–40%. Повышенная потеря кальция при диарее и мальабсорбция его в кишечнике приводит к гипокальциемии и, соответственно, развитию вторичного гиперпаратиреоза. Паратгормон стимулирует образование кальцитриола в почках, при этом уровень кальцидиола в сыворотке может снижаться, в результате чего у больных целиакией развивается повышенная потребность в витамине D, что, наряду с мальабсорбцией, приводит к его недостаточности и дефициту [186].

В клинических исследованиях показан достоверно более низкий уровень кальцидиола в сыворотки крови у больных ВЗК в сравнении со здоровыми пациентами.

Так, в метаанализе R. Del Pinto и соавт. с участием 1891 пациента с ВЗК продемонстрировано, что риск развития недостаточности витамина D у пациентов с ВЗК на 64% выше в сравнении с контрольной группой [187].

Схожие результаты были получены и у Saviezel D. и соавт. Так, установлено, что в общей сложности 58,6% пациентов с болезнью Крона и 44,6% больных с язвенным колитом имели дефицит витамина D – уровень кальцидиола в сыворотке крови составил <50 нмоль/л. Пациенты с болезнью Крона показали более низкие значения показателя в сравнении с пациентами с СРК. При этом, между больными с язвенным колитом и СРК достоверных отличий в уровне

кальцидиола обнаружено не было. Исследователями была установлена обратная связь между концентрацией кальцидиола в сыворотке крови и уровнями СРБ и фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК [188].

В свою очередь, в исследовании Suibhne T.N. и соавт. было установлено, что в группе пациентов с болезнью Крона отмечена более низкая средняя концентрации кальцидиола в сыворотке крови в сравнении с пациентами с язвенным колитом [189].

В исследовании Gubatan J. и соавт. продемонстрировано, что больные с рецидивом ВЗК имеют более низкую обеспеченность витамином D (медиана концентрации кальцидиола – 29,5 нг/мл) по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии (медиана показателя – 50,3 нг/мл). Для пациентов с длительной клинико-эндоскопической и гистологической ремиссией заболевания была характерна достаточная обеспеченность витамином D [190].

В работе Toriki M. и соавт. было выявлено, что пациенты с ВЗК в активной стадии заболевания имели достоверно более низкие уровни кальцидиола в сыворотке крови в сравнении с пациентами, находящимися в ремиссии заболевания (80,0% и 50,4%, соответственно) [191].

В рандомизированном клиническом исследовании Parra H.M. и соавт. была изучена эффективность саплементации холекальциферола больным с ВЗК. По результатам работы установлено, что длительный прием холекальциферола в дозе 2000/1000 МЕ/сутки (летние/зимние месяцы) достоверно лучше подавляет активность воспаления, снижает уровень лабораторных маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, СОЭ), в сравнении с дозой 400 МЕ/сутки [192].

В Канадском исследовании Narula N. и соавт. было установлено, что дополнительный прием холекальциферола в дозе 10000 МЕ/сутки ежедневно в течение 12 месяцев привел к отсутствию клинического рецидива заболевания у обследованных больных с ВЗК. При этом в группе пациентов, которые получали витамин D в дозе 1000 МЕ/сутки ежедневно, рецидив заболевания регистрировался у 37,5% [193].

В работе A. De Rosa и соавт. не было получено достоверной разницы в уровне кальцидиола сыворотки крови у детей с целиакией в различные периоды заболевания, не обнаружено влияния на данный показатель индекса массы тела пациентов, комплаентности к безглютеновой диете, но выявлены различия в зависимости от сезона, в котором проводилось исследование показателя. В летние месяцы уровень кальцидиола был выше по сравнению с зимним периодом. Исследователями отмечается, что данная закономерность характерна не только для пациентов с целиакией, ВЗК, но и для здоровых обследованных [194].

Учитывая доказанное влияние витамина D на воспалительные процессы в кишечнике, низкую обеспеченность данным микронутриентом больных с ВЗК и целиакией, а также положительную роль сапплементации холекальциферола на основные симптомы заболевания, в последние 2-3 года в литературе все больше встречается исследований, посвященных изучению влияния различной обеспеченности витамином D на течение функциональной патологии кишечника [195–199].

В исследовании Doulberis M. и соавт., проведенном в Швейцарии среди пациентов из стран с низким и средним уровнями дохода (Азия, Восточная Европа) с жалобами на боль в животе, было установлено, что для них характерен низкий уровень витамина D. При этом у пациентов женского пола средние показатели уровня кальцидиола были достоверно ниже относительно мужчин с абдоминальным болевым синдромом [196].

В работе Abbasnezhad A. и соавт. была оценена взаимосвязь уровня кальцидиола в сыворотке крови с тяжестью гастроинтестинальных симптомов и показателями качества жизни у пациентов с СРК. Результаты исследования показали высокую распространенность дефицита витамина D у данных пациентов. Так, дефицит микронутриента был выявлен у 66,7% больных. Кроме того, дефицит витамина D был связан с более выраженной тяжестью клинических симптомов СРК (абдоминальная боль, метеоризм) и более низкими показателями качества жизни у пациента [198].

Исследование Khaayat Y. и соавт. показывает, что низкая обеспеченность витамином D широко распространена среди пациентов с СРК. Так, дефицит данного микронутриента выявлен у 82% больных (всего обследовано 60 пациентов с СРК), а в группе здоровых лиц – у 31%, ($p=0,025$). Исследователи склоняются к мнению, что дополнительный прием витамина D может иметь терапевтический эффект в лечении больных с СРК [200].

В двух работах, проведенных в Иране, было установлено, что дополнительный прием витамина D у больных с СРК приводит к достоверному снижению уровня провоспалительного ИЛ-17 и ФНО- α , а также процессов перекисного окисления липидов – снижению концентрации малонового диальдегида. При этом отмечается достоверное повышение общей антиоксидантной емкости и концентрации противовоспалительного ИЛ-10 [201, 202].

В исследовании Panarese A. и соавт. были включены 86 пациентов с хроническим функциональным запором, связанным с нарушениями моторики кишечника, и 86 здоровых лиц. Выявлено, что пациенты с нарушениями моторики кишечника имели достоверно более низкие уровни кальцидиола в сыворотке крови относительно группы контроля. Авторы делают вывод, что хронический функциональный запор ассоциирован у больных с низкой обеспеченностью витамином D, низкими показателями качества жизни, развитием симптомов тревоги и депрессии [197].

Работы, посвященные изучению обеспеченности витамином D у пациентов с функциональной патологией кишечника в педиатрической практике, на сегодняшний день остаются единичными. Так, в недавней работе Nwosu B.U. и соавт., проведенной в США, была изучена обеспеченность витамином D детей и подростков с СРК. В ходе исследования было обнаружено, что лишь 7% детей с СРК имели нормальный уровень кальцидиола в сыворотке крови. При этом более чем у 50% больных установлен дефицит данного микронутриента. Исследователи приходят к выводу, что мониторинг обеспеченности витамином D должен быть частью рутинного обследования пациентов детского возраста с

СРК, а дальнейшие рандомизированные контрольные исследования необходимы для определения роли саплементации витамина D среди пациентов с СРК детского возраста [203].

В своей работе El Amrousy D. и соавт. указывают на то, что дефицит витамина D часто встречается при СРК. В исследовании оценивалось влияние дополнительного приема холекальциферола у подростков с СРК в отношении показателей качества жизни и основных симптомов заболевания. Всего было обследовано 120 пациентов с СРК, которые были разделены на две группы. Первая группа получала холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 6 месяцев, а вторая группа получала плацебо в течение 6 месяцев. У пациентов с СРК, получавших добавки витамина D в течение 6 месяцев, наблюдалось значительное улучшение симптомов заболевания, показателей качества жизни по сравнению с группой, принимавшей плацебо. При этом, пациенты с СРК, получавшие витамин D, продемонстрировали двукратное увеличение уровня кальцидиола в сыворотке (с $17,2 \pm 1,3$ до $39 \pm 3,3$ нг/мл, $p < 0,001$). Авторы делают вывод о том, что саплементация витамина D может быть эффективной при лечении подростков с СРК и дефицитом витамина D [199].

Таким образом, на сегодняшний день результаты проведенных исследований указывают на низкую обеспеченность витамином D пациентов как с органической, так и функциональной патологией кишечника. При этом работы, посвященные исследованию уровня витамина D среди пациентов детского возраста, страдающих ФГИР, остаются единичными. Учитывая важную роль витамина D в различных метаболических и иммунных процессах, протекающих в нашем организме, хорошую переносимость препаратов холекальциферола и низкую частоту развития побочных эффектов от их использования [204], особого интереса заслуживает изучение эффективной дозы дополнительного приема холекальциферола и длительности курса его применения у детей в коррекции функциональных заболеваний ЖКТ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных групп детей и дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2020 годы на кафедре педиатрии №2 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (ректор: член-корр. НАМНУ, д.м.н., профессор Игнатенко Г.А., заведующий кафедрой – д.м.н., доцент Налетов А.В.). Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями к осуществлению научных исследований.

Клиническое наблюдение за детьми осуществлялось на базе Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка», Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка».

В процессе выполнения диссертации предпринято последовательное, поэтапное использование общенаучных и специальных методов исследования. Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы была составлена программа исследования, которая включала четыре последовательных этапа. Дизайн проведенного исследования продемонстрирован на Рисунке 2.1.

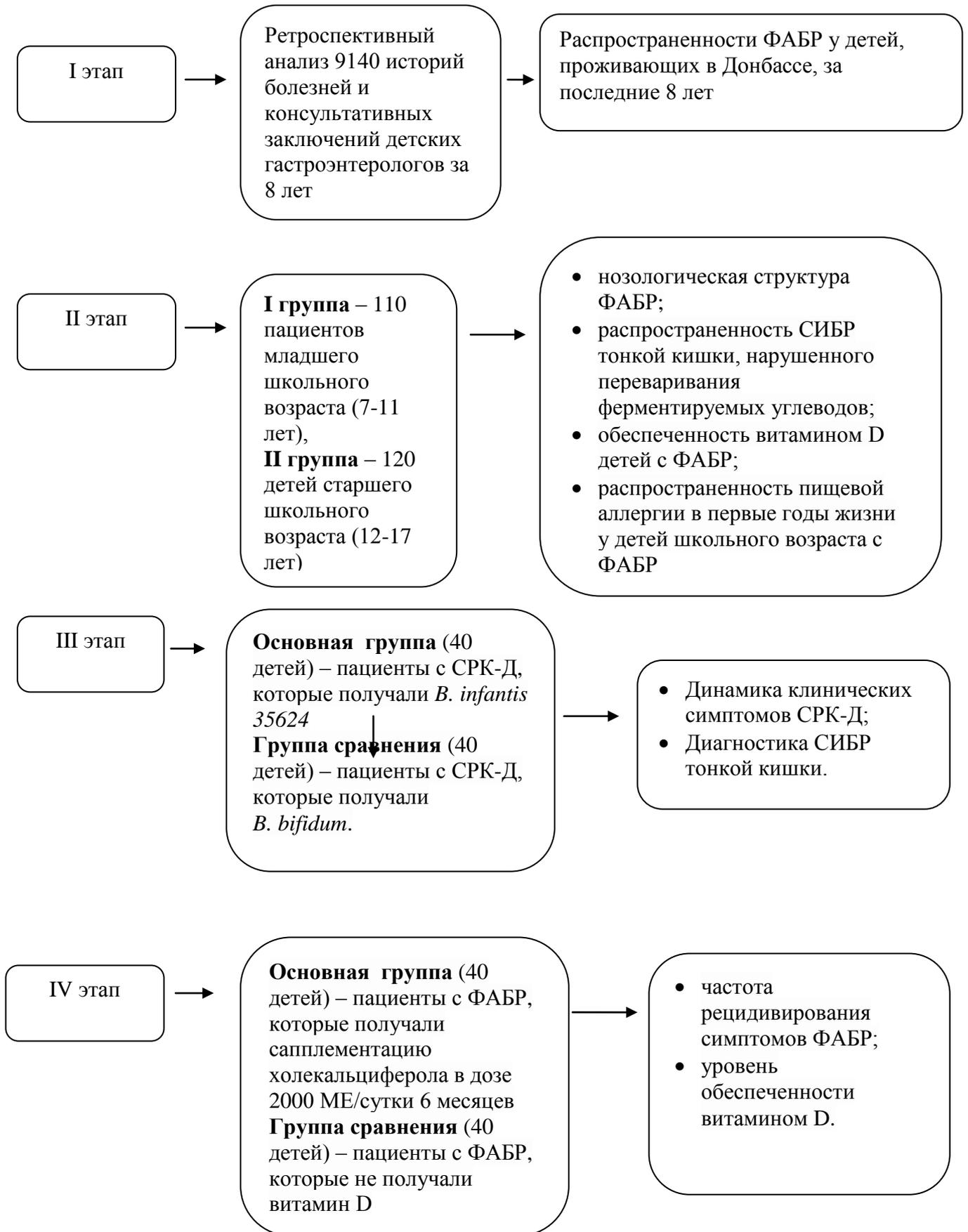


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствовало полученное разрешение этического комитета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Перед обследованием все родители либо законные представители ребенка были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах от их использования. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в нем у родителей (законных представителей ребенка) в письменном виде.

На разных этапах исследования было обследовано 230 детей с ФАБР (СРК, ФД, ФАБ). Диагноз ФАБР устанавливался у пациентов на основании критериев Римского консенсуса IV по диагностике и лечению ФГИР (2016) с использованием Клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2020) [206, 207].

Исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого, с элементами ретроспективного анализа и катамнестического исследования. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

На первом этапе исследования были изучены показатели распространенности ФАБР у детей, проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта, и проведено сравнение полученных данных с довоенными показателями. В этой связи был проведен ретроспективный анализ историй болезней, пациентов находящих на стационарном лечении в Коммунальном учреждении «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» и консультативных заключений осмотров детских гастроэнтерологов

ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» с 2010 по 2018 годы пациентов, поступивших с патологией ЖКТ в возрасте от 3 до 17 лет и проживающих на территории Донецкой области (в довоенное время) и в Донецкой Народной Республике (с момента начала военных действий на территории Донбасса). Всего за период 9 лет было проанализировано 9140 историй болезни и консультативных заключений. В процессе изучения медицинской документации нами были отобраны дети с диагнозами, соответствующими ФАБР, согласно диагностическим критериям «Римского консенсуса IV» – «синдром раздраженного кишечника» или «функциональная диспепсия».

На втором этапе исследования была изучена нозологическая структура ФАБР в соответствии с рекомендациями «Римского консенсуса IV» среди пациентов младшего и старшего школьных возрастов. Также была определена распространенность СИБР тонкой кишки и мальабсорбции углеводов у детей школьного возраста с различными ФАБР при помощи использования водородного дыхательного теста с нагрузкой соответствующими углеводами.

В соответствии с данной задачей на базе гастроэнтерологического отделения КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» было обследовано 230 детей с ФАБР, которые были разделены на соответствующие группы:

- I группа – 110 пациентов младшего школьного возраста (7–11 лет),
- II группа – 120 детей старшего школьного возраста (12–17 лет).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие клинических признаков ФАБР;
- младший школьный (7–11 лет) или старший школьный (12–18 лет) возраст;

- согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- несоответствие критериям включения;
- подтвержденное лабораторным или инструментальным обследованием наличия у ребенка органической патологии желудка и/или двенадцатиперстной кишки, ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит), гастроинтестинальной формы ПА, глистной инвазии, заболеваний поджелудочной железы, целиакии.

Распределение пациентов по возрасту и полу на II (а) этапе исследования представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу на II (а) этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Мужчины		Женщины	
		Абс.	P \pm m (%)	Абс.	P \pm m (%)
I группа (n=110)	8,6 \pm 0,5	42	38,2 \pm 4,6	68	61,8 \pm 4,6
II группа (n=120)	14,5 \pm 0,8	39	32,5 \pm 4,3	81	67,5 \pm 4,3

Как можно видеть из представленной таблицы, в обеих группах (дети младшего и пациенты старшего школьного возраста) преобладали пациенты женского пола, что соответствует литературным данным.

На данном этапе исследования также была изучена распространенность ПА на первом году жизни среди пациентов школьного возраста, страдающих ФАБР. В этой связи у 110 пациентов младшего школьного возраста, которые составили основную группу, а также у 40 здоровых детей аналогичного возраста, которые составили группу контроля, были изучены анамнестические сведения. При

изучении анамнеза обследованных в первую очередь делался акцент на выявлении данных о наличии ПА у ребенка путем опроса родителей, а также изучении амбулаторных карт больного с анализом жалоб и симптомов, наблюдаемых у ребенка, результатов лабораторного и инструментального обследования.

В дальнейшем на данном этапе работы был оценен уровень обеспеченности витамином D детей школьного возраста, страдающих ФАБР, проживающих в условиях длительного военного конфликта на территории Донецкой Народной Республики. В этой связи было обследовано 140 детей школьного возраста, страдающих ФАБР: 60 детей младшего школьного возраста (подгруппа 1) и 80 пациентов старшего школьного возраста (подгруппа 2). В группу контроля вошли 80 здоровых дети: 40 детей младшего школьного возраста (группа контроля 1) и 40 детей старшего школьного возраста (группа контроля 2).

Распределение пациентов по возрасту и полу на данном этапе исследования представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу на II (б) этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Мужчины		Женщины	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Подгруппа 1 (n=60)	8,2±0,4	21	35,0±6,2	39	65,0±6,2
Группа контроля 1 (n=40)	8,6±0,5	14	35,0±7,5	36	65,0±7,5
Подгруппа 2 (n=80)	14,2±0,4	29	36,3±5,4	51	63,7±5,4
Группа контроля 2 (n=40)	14,4±0,8	12	30,0±7,2	28	70,0±7,2

Статистически значимой разницы в распределении пациентов по возрасту и полу между подгруппой 1 и группой контроля 1, а также между подгруппой 2 и группой контроля 2 не выявлено ($p > 0,05$).

На третьем этапе исследования была оценена эффективность использования пробиотика, содержащего *B. infantis* 35624, в комплексном лечении детей с СРК-Д в отношении купирования основных клинических симптомов заболевания и нормализации микробиотического состояния тонкой кишки.

В этой связи обследовано 80 детей старшего школьного возраста с СРК-Д. Всем пациентам было проведено комплексное лечение заболевания в течение одного месяца с использованием следующей терапевтической схемы, регламентированной Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи детям с синдромом раздраженного кишечника, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 927 от 22.05.2019 [205]:

- диета low-FODMAP,
- координатор кишечной моторики – тримебутин малеат,
- комплексный фитопрепарат STW5, полученный путем спиртовой экстракции из девяти лекарственных растений (экстракт мяты перечной, иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, чистотел большой, солодка голая), регулирующий моторику и тонус ЖКТ, обладающий противовоспалительным действием,
- энтеросорбент – смектит диоктаэдрический (10 дней).

Детям основной группы (40 пациентов) в дополнение к указанному лечению был назначен пробиотик, содержащий в своем составе *B. infantis* 35624. Пациентам группы сравнения (40 детей) был назначен пробиотик, содержащий штамм *B. bifidum*.

Все назначенные для лечения препараты пациенты получали в возрастных дозировках согласно инструкции.

Оценку эффективности терапии проводили через месяц лечения при контрольном визите к детскому гастроэнтерологу.

Распределение пациентов по возрасту и полу на третьем этапе исследования представлено в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу на третьем этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Мужчины		Женщины	
		Абс.	P \pm m (%)	Абс.	P \pm m (%)
Основная группа (n=40)	14,6 \pm 0,5	15	37,5 \pm 7,7	25	62,5 \pm 7,7
Группа сравнения (n=40)	14,2 \pm 0,6	14	35,0 \pm 7,5	26	65,0 \pm 7,5

Как видно из представленной таблицы, статистически значимой разницы распределения пациентов по возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$).

С учетом механизма фармакологического действия комплексный фитопрепарат STW5 пациенты получали по 20 капель 3 раза в день, запивая небольшим количеством воды; тримебутин малеат – таблетки по 100 мг 3 раза в день перед приемом пищи; продукты с низким содержанием FODMAP компонентов пищи ребенок получал ежедневно. Смектит применялся по 1 пакету 2 раза в сутки между приемами пищи. Пробиотик, содержащий *B. infantis* 35624, пациенты получали по 1 капсуле 1 раз в день за 1 час до приема пищи утром. Пробиотик, содержащий в своем составе *B. bifidum*, принимался за 20-30 минут перед приемом пищи 3 раза в сутки.

В качестве оценки эффективности проведенного лечения было изучено наличие либо отсутствие основных клинических симптомов заболевания (абдоминальный болевой синдром, тошнота, изменение характера стула, метеоризм), а также наличие СИБР тонкой кишки.

На четвертом этапе исследования была оценена эффективность дополнительного приема водного раствора холекальциферола в отношении снижения частоты рецидивов ФАБР, а также в нормализации обеспеченности пациентов витамином D.

С этой целью 80 пациентов старшего школьного возраста с ФАБР были разделены на две клинические группы по 40 человек в каждой. Группу контроля составили 40 здоровых детей аналогичного возраста. Распределение детей по возрасту и полу в группах на четвертом этапе работы представлено в таблице Таблица 2.4.

Таблица 2.4 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту, полу на четвертом этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Мужчины		Женщины	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Основная группа (n=40)	14,1±0,2	11	27,5±7,0	29	72,5±7,0
Группа сравнения (n=40)	14,1±0,2	10	25,0±6,8	30	75,0±6,8
Группа контроля (n=40)	14,4±0,8	12	30,0±7,2	28	70,0±7,2

Как видно из представленной таблицы, статистически значимой разницы распределения пациентов по возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Пациентам основной группы после проведенного одномесячного комплексного лечения и купирования основных симптомов заболевания была назначена саплементация витамином D, которая заключалась в приеме водного раствора холекальциферола в дозировке 2000 МЕ/сутки ежедневно в утренние часы курсом 6 месяцев.

Пациентам группы сравнения после купирования основных симптомов заболевания получали в течение 6 месяцев плацебо, т.е. дополнительная саплементация витамином D им не проводилась.

Результаты эффективности дополнительного приема водного раствора холекальциферола оценивались через 6 месяцев при помощи оценки частоты рецидивирования клинических симптомов ФАБР, а также по показателям обеспеченности витамином D данных пациентов.

В этой связи каждому пациенту, включенному в исследование, предлагалось вести «дневник пациента», где он фиксировал дату обострения, а также симптомы, которыми характеризовалось данный рецидив ФАБР, и препараты, которыми он при необходимости проводил купирование данных симптомов.

2.2. Методы исследования

В исследовательской работе применена классификация периодов детского возраста, предложенная А. В. Мазуриным, И. М. Воронцовым (2009).

Классификация ФАБР проводилась согласно Римскому консенсусу IV диагностики и лечения ФГИР (2016).

Обследование пациентов и дифференциальная диагностика ФГИР с другими заболеваниями ЖКТ проводили согласно Клиническим рекомендациям Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2019) [206, 207].

На этапе включения детей в исследование у всех пациентов тщательно были проанализированы жалобы, а также анамнестические данные. Объективное обследование проводили по общепринятым методикам, изучали данные рутинных лабораторных тестов, а при необходимости и инструментальных методов исследования. Особое внимание уделялось выявлению «симптомов тревоги», обнаружение которых указывало на наличие органической патологии ЖКТ у пациента и исключало его участие в исследовании.

Оценку характера стула и определение подтипа СРК у пациента проводили при помощи Бристольской шкалы формы кала (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Бристольская шкала формы кала

Тип	Характеристика
Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи (трудно проходящие)
Тип 2	В форме колбаски, но комковатые
Тип 3	В форме колбаски, но с трещинами на поверхности
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкие и мягкие
Тип 5	Мягкие комочки с ровными краями (легко проходящие)
Тип 6	Рыхлые хлопья с неровными краями, кашицеобразный стул
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц. Полностью жидкий

Для оценки выраженности и динамики абдоминального болевого синдрома была использована простая описательная шкала интенсивности боли, при помощи которой пациент характеризовал наличие абдоминального болевого синдрома: нет боли, легкая, умеренная, сильная, очень сильная, невыносимая боль.

Диагностику СИБР тонкой кишки, мальабсорбции лактозы, фруктозы и сорбита осуществляли при помощи водородного дыхательного теста и

использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» (ООО «АМА», Россия).

Для диагностики СИБР тонкой кишки использовали нагрузочную пробу с лактулозой (20 г). Повышение уровня водорода на 10 ppm от исходного в выдыхаемом воздухе через 30 или 60 минут после нагрузки свидетельствовало о наличии СИБР тонкой кишки.

С целью диагностики нарушения всасывания лактозы, пациенту давали выпить 25 г лактозы, растворенной в 250 мл теплой воды (детям – 1 г лактозы на кг массы тела в 10 мл воды на кг массы тела, но не более 25 г/250 мл). Положительным результат считали при наличии прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе через 60 минут и далее на 20 ppm и более от базального.

Для определения мальабсорбции фруктозы давали пациенту выпить раствор данного моносахарида в количестве 25 г растворенные в 250 мл воды. Положительным результат считали при наличии прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе через 60 минут и далее на 20 ppm и более от базального.

Для определения мальабсорбции сорбита давали пациенту выпить раствор данного полиола в количестве 12,5 г растворенных в 250 мл воды. Положительным результат считали при наличии прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе через 60 минут и далее на 20 ppm и более от базального [208].

В день ребенку проводилось не более одного нагрузочного дыхательного теста.

Оценку обеспеченности витамином D обследованных детей проводили согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», путем определения кальцидиола в сыворотке крови [129].

Изучение уровня кальцидиола проводили хемилюминесцентным методом на микрочастицах (СМІА) количественным методом в сыворотке крови пациента

с использованием теста «ARCHITECT 25-OH Vitamin D» на иммунохимическом анализаторе «IMMULITE 2000 XPi» (производства «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США).

Определение уровня кальцидиола в сыворотке крови у обследованных детей, учитывая доказанную сезонную вариабельность данного показателя от времени года (летом концентрация кальцидиола максимальна, а зимой и весной – минимальна), проводили в осенние месяцы.

Согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», исходя из концентрации кальцидиола в сыворотке крови ребенка, адекватный уровень витамина D определяется как концентрация кальцидиола более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность – 21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л), дефицит – менее 20 нг/мл [129].

Лечение детей с ФАБР проводили в соответствии с рекомендациями Унифицированного клинического протокола медицинской помощи детям с синдромом раздраженного кишечника, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 927 от 22.05.2019, Клиническим рекомендациям Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2019) [206, 207].

Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования проводились на персональном компьютере. Для проведения анализа результатов исследования использовали методы биостатистики. Для статистического анализа данных были применены пакеты программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 7.0».

При анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка ($m\%$). Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического (\bar{x})

оцениваемого параметра и значение ошибки среднего (m), медианы (Me), минимума (Min) и максимума (Max) значений.

Сравнения групп количественных данных осуществляли с использованием однофакторного анализа и методов множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения); метод множественных сравнений Данна (в случае отличия закона распределения от нормального).

Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса). Для наиболее важных характеристик анализируемых признаков в работе рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) [209–212].

ГЛАВА 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ

На первом этапе исследования был проделан ретроспективный анализ 9140 историй болезни и консультативных заключений пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, проведенных детскими гастроэнтерологами КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка», за период с 2010 по 2018 годы, которые были обследованы в связи с наличием у них гастроинтестинальной патологией. Все пациенты были разделены на тех, кто имел органическую патологию ЖКТ или ФАБР.

Все проанализированные медицинские документы были разделены на два временных периода: I (довоенный – 2010-2013 г.г.) – за время которого анализировалась медицинская документация пациентов, проживающих на территории Донецкой области, II (военный период – 2014-2018 г.г.) – изучались заключения врачебных консультативных осмотров и историй болезни детей, проживающих на территории Донецкой Народной Республики (преимущественно в городах Донецк, Макеевка).

Количество проанализированных историй болезни и консультативных заключений детских гастроэнтерологов пациентов, страдающих различной гастроинтестинальной патологией, по годам за изученный период представлено в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Количество проанализированных историй болезни и консультативных заключений детских гастроэнтерологов пациентов с гастроинтестинальной патологией за период 2010-2018 г.г.

Год	Кол-во проанализированных историй болезни и консультативных заключений детского гастроэнтеролога
2010	1110
2011	1150
2012	1220
2013	1180
2014	460
2015	580
2016	910
2017	1180
2018	1350

Из результатов проведенного анализа, обращает внимание резкое снижение обращаемости родителей или самих пациентов за помощью к детскому гастроэнтерологу в период начала и активных боевых действий в Донецкой области в 2014-2015 г.г., что, вероятно, связано с резким оттоком жителей из Донецка в связи с началом военного конфликта и, в особенности, из наиболее обстреливаемых районов города (Киевский, Куйбышевский, Петровский районы), закрытием корпуса стационара КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка», учитывая его нахождение в одном из наиболее обстреливаемых районов города, где расположено единственное детское гастроэнтерологическое отделение города, и ведением в отчетные годы лишь амбулаторного приема пациентов детским гастроэнтерологом на базе поликлиники КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка», а

также временным закрытием консультативного приема в ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка».

При этом за период 2017–2018 г.г. отмечено возвращение частоты обращаемости пациентов за помощью к детскому гастроэнтерологу до довоенных показателей даже с учетом уменьшения фактического количества населения, проживающего на территории Республики в сравнении с мирным периодом. По нашему мнению эти процессы обусловлены снижением активности обстрелов города, постепенным возвращением его жителей в места постоянного проживания, а также возобновлением работы стационара КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» вначале (с мая 2016 года) в условиях дневного стационара, а затем (с сентября 2016 года) – в круглосуточном режиме, восстановлением консультативной работы детского гастроэнтеролога в ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка».

Кроме того, воздействие стрессового фактора, заключающегося в постоянных обстрелах всех районов города, большом количестве смертей мирных жителей, разрушениях жилых домов, детских садов, школ, больниц, а также нарушения режимов сна и отдыха, длительное нахождение в бомбоубежищах, подвалах, отключение горячей, а в ряде случаев и холодной воды, перебои с поставками продуктов питания и необходимых медикаментов, изменение характера питания – употребление в пищу консервированной пищи нередко низкого качества можно рассматривать в качестве важнейшего фактора роста распространенности патологии ЖКТ среди детского населения Республики. Именно воздействие стресса является важным фактором в этиопатогенезе ФГИР. Кроме того, воздействие хронического стресса приводило у большого количества матерей к гиполактации и, как следствие, раннему переводу грудных детей на искусственное вскармливание, что в ряде исследований рассматривается в качестве одного из триггерных факторов в формировании патологии ЖКТ.

Проведя анализ долей пациентов, страдающих ФАБР, было установлено резкое их увеличение с периода начала военного конфликта в Донбассе, что отражено на Рисунке 3.1.

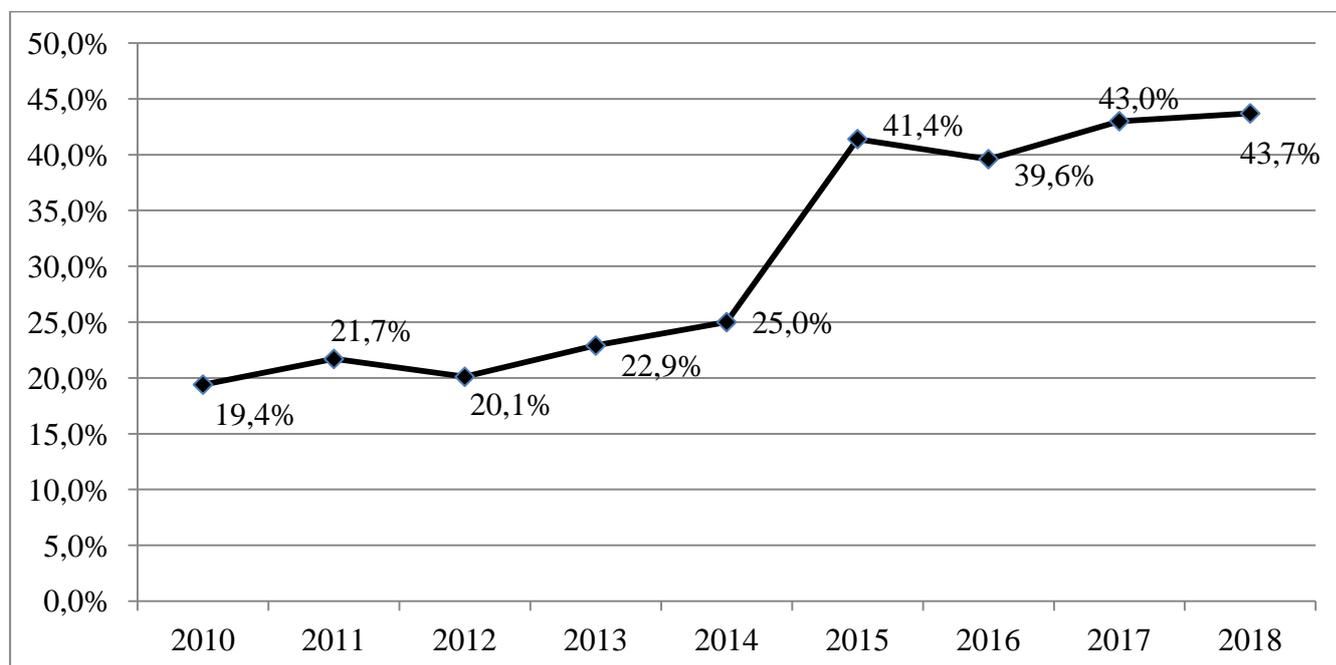


Рисунок 3.1 Распространенность пациентов с ФАБР среди детей с гастроинтестинальной патологией

Как представлено на рисунке за проанализированные довоенный период – 2010–2013 годы доля пациентов, проживающих в Донецкой области и страдающих ФАБР, которые обратились за консультативной помощью к детскому гастроэнтерологу составила в среднем – $21,0 \pm 0,6\%$. В свою очередь, в годы военного конфликта (2015–2018 годы) доля данных пациентов на территории Донецкой Народной Республики увеличилась в 2 раза и составила в среднем и составила $42,1 \pm 0,8\%$, что имеет статистически значимое отличие ($p < 0,001$) в сравнении с анализируемым довоенным периодом.

В процессе проведения анализа медицинской документации нами было установлено, что среди наиболее распространенных ФАБР встречались такие заболевания, как СРК и ФД, либо сочетание данных расстройств. В свою очередь, такие диагнозы, как «абдоминальная мигрень», «функциональная

абдоминальная боль без других специфических проявлений» или «функциональная неспецифическая абдоминальная боль» – диагноз, который рекомендован Римским консенсусом III, были единичными. Вероятно, такая тенденция связана не столько с редкостью данных расстройств, сколько с низкой информированностью практикующих детских гастроэнтерологов о диагностических критериях патологии и отсутствием соответствующих диагнозов в Международной классификации болезней X пересмотра.

В дальнейшем была проведена сравнительная оценка распространенности ФАБР среди пациентов детского возраста, проживающих в различных районах города Донецка и Макеевки, находящихся на разной удаленности от мест проведения непосредственных активных боевых действий. Другие города Республики нами не были включены в анализ, учитывая малые размеры выборки пациентов, обратившихся за помощью с данных территорий.

В процессе анализа было установлено, что среди детей, проживающих на территории, расположенной вблизи к разграничению воюющих сторон и часто подвергающейся артиллерийским обстрелам (Киевский, Куйбышевский, Петровский районы г. Донецка), доля пациентов с ФАБР является статистически значимо ($p < 0,05$) большей в сравнении с соответствующей долей детей, проживающих в районах, расположенных вдали от непосредственных обстрелов (центральные и восточные районы г. Донецка, а также территория г. Макеевки), что представлено на Рисунке 3.2.

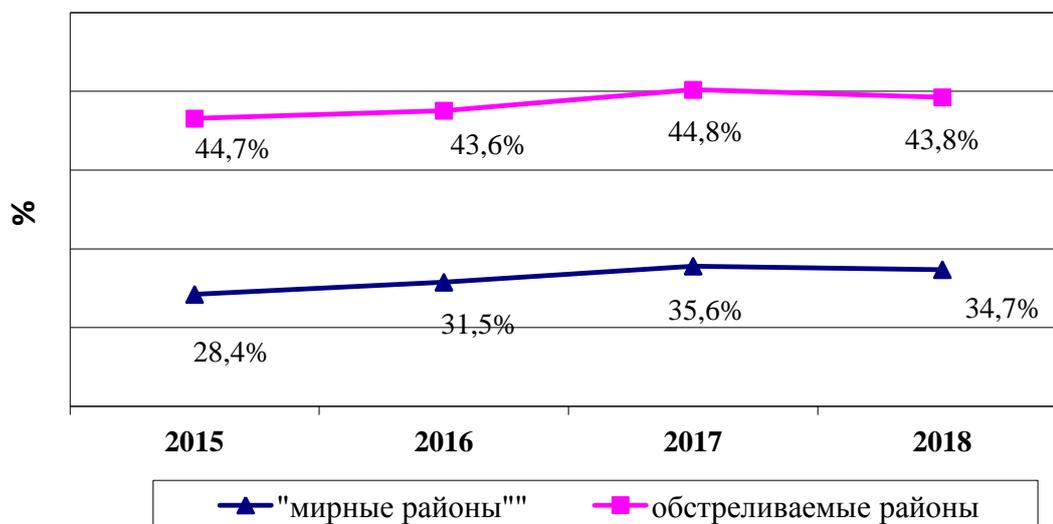


Рисунок 3.2 Распространенность пациентов с ФАБР, проживающих в различных районах Донецка и Макеевки

Как можно видеть из представленного рисунка, тенденция преобладания пациентов с ФАБР, проживающих в «опасных» районах, в сравнении с детьми, находящимися на относительно мирной территории, характерна во всех анализируемых годах военного противостояния в Донбассе (2015-2018 г.г). При этом наибольшее отличие по изучаемому показателю установлено в 2015 (28,4% и 44,7%) и в 2016 (31,5% и 43,6%) годах, что мы связываем с высокой частотой военных обострений на территории Республики и частыми обстрелами территории Донецка. В 2017 и 2018 годах данная разница несколько уменьшилась – 35,6% и 44,8%, а также 34,7% и 43,8%, соответственно, что, вероятно, связано с постепенным снижением интенсивности активных боевых действий, возвращением людей в места постоянного проживания на территории всей Республики.

Таким образом, воздействие хронического стресса, связанного с началом активного военного конфликта в Донбассе, нарушение характера и режима питания, употребление в пищу продуктов нередко низкого качества, отсутствие возможности приобретения необходимых продуктов питания и лекарственных средств вследствие экономической блокады региона стали важнейшими

факторами, которые привели к резкому увеличению распространенности функциональной патологии ЖКТ у детей, проживающих на территории Донецкой Народной Республики.

В условиях сложившейся ситуации, необходимым является своевременная диагностика ФАБР, основанная в первую очередь на анализе жалоб, анамнестических данных, результатах объективного обследования и использовании лишь необходимого лабораторного и инструментального исследования с последующим назначением патогенетически обоснованного лечения, доказавшего эффективность в клинических исследованиях. Данные мероприятия позволят в короткие сроки добиться положительного эффекта от проводимой терапии, снизить частоту рецидивов функциональных расстройств, улучшить качество жизни данной категории детей, а также снизить затраты, направленные на проведение необоснованных лабораторных и инструментальных исследований и назначений большого количества лекарственных средств пациенту, которые в некоторых случаях могут оказывать негативное влияние на здоровье ребенка.

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

4.1. Нозологическая структура функциональных абдоминальных болевых расстройств среди детей младшего школьного возраста

С целью проведения следующего этапа исследования было обследовано 230 детей с ФАБР: 110 пациентов младшего школьного возраста (7-11 лет) и 120 детей старшего школьного возраста (12-17 лет). У всех пациентов была исключена органическая патология пищеварительного тракта. Диагностика ФАБР основывалась на рекомендациях Римского консенсуса IV. Все дети, включенные в исследование.

Анализ жалоб, предъявляемых обследованными пациентами и результатов проведенного объективного обследования, указывал на то, что в нозологической структуре ФАБР у детей младшего школьного возраста преобладали пациенты с ФАБ. Данные пациенты предъявляли жалобы на разную по продолжительности, часто рецидивирующую боль с локализацией наиболее часто в околопупочной области.

При пальпации живота болезненность определялась статистически значимо ($p < 0,05$) чаще в околопупочной области – $63,6 \pm 4,6\%$ и в большинстве случаев сочеталась с болезненностью в левой или правой подвздошной областях, а в ряде случаев – с эпигастральной болезненностью. Распределение пациентов младшего школьного возраста по локализации абдоминального болевого синдрома представлено в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Локализация абдоминального болевого синдрома у пациентов младшего школьного возраста

Локализация абдоминального болевого синдрома	Количество пациентов (n=110) %±m%
Эпигастрий	20,9±3,9%
Околопупочная область	63,6±4,6%
Левая подвздошная область	22,7±4,0%
Правая подвздошная область	18,2±3,7%
Левое подреберье	4,5±2,0%
Правое подреберье	6,4±2,3%

У детей с ФАБ возникновение боли не было ассоциировано с дефекацией либо приемом пищи. Боль возникала у большинства пациентов в школе или во второй половине дня. Подобные жалобы беспокоили пациентов на протяжении от 2–3-х месяцев до 1,5–2-х лет.

Так, доля пациентов с ФАБ среди пациентов младшего школьного возраста составила 57,3±4,7% (95% ДИ = 47,9–66,7%), что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно доли пациентов с СРК – 20,0±3,8% (95% ДИ = 12,4–27,6 %) и доли больных с ФД – 18,2±3,7% (95% ДИ = 10,9–25,5%). Среди пациентов с СРК преобладание диареи установлено у 14 (12,7±3,2%), а преобладание запора – у 8 (7,3±2,5%) детей. При этом у 5,5±2,0% (95 % ДИ = 1,1–9,8%) пациентов данного возрастного периода можно было наблюдать сочетание симптомов ФД и СРК. В свою очередь, абдоминальная мигрень была диагностирована лишь у 4,5±2,0% (95% ДИ = 0,6–8,5%) обследованных пациентов младшего школьного возраста (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Нозологическая структура ФАБР у детей младшего школьного возраста

Нозологическая форма	Младший школьный возраст (n=110) %±m%
СРК	20,0±3,8%
ФД	18,2±3,7%
СРК+ФД	5,5±2,0%
Абдоминальная мигрень	4,6±2,0%
ФАБ	57,3±4,7%

Анализ выраженности болевого синдрома среди пациентов младшего школьного возраста указал на преобладание детей с легкой и умеренной его степенью тяжести – 38,2±4,6% и 40,9±4,7%, соответственно. Распределение пациентов с ФАБР младшего школьного возраста по тяжести абдоминального болевого синдрома представлено на Рисунке 4.1.

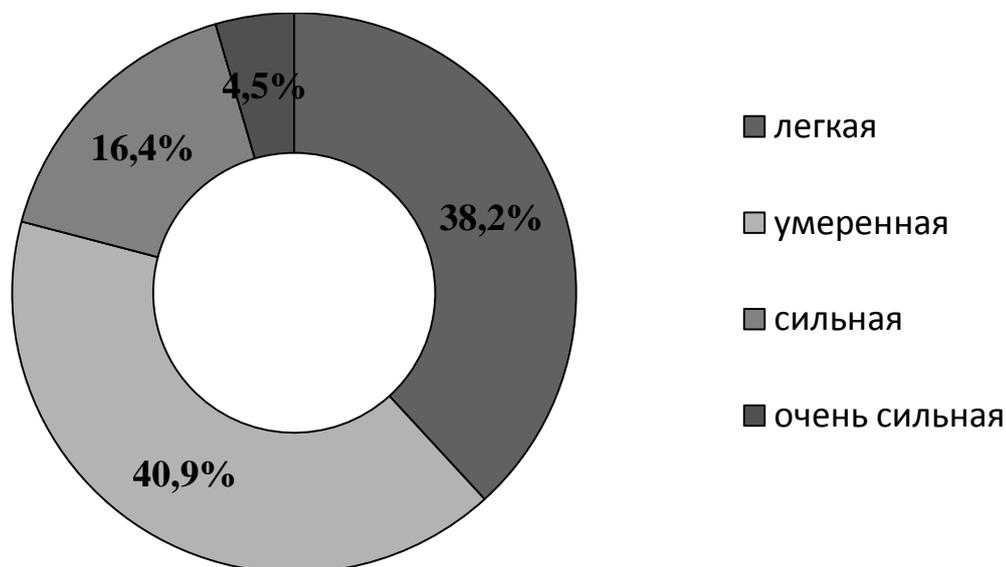


Рисунок 4.1 – Степень тяжести абдоминального болевого синдрома среди пациентов младшего школьного возраста

Как можно видеть на рисунке тяжелая степень абдоминального болевого синдрома регистрировалась у каждого пятого пациента. Так, сильная боль в животе беспокоила $16,4 \pm 3,5\%$ детей, а очень сильная – $4,5 \pm 2,0\%$.

При изучении частоты возникновения абдоминального болевого синдрома среди пациентов младшего школьного возраста, проживающих в условиях длительного военного конфликта, нами было установлено преобладание детей, у которых боль в животе возникала с частотой 1 раз в неделю – $43,6 \pm 4,7\%$ больных. При этом доля пациентов, у которых боль в животе регистрировалась реже 1 раза в неделю, составила $27,3 \pm 4,2\%$. Появление болей в животе чаще 1 раза в неделю установлено у $18,2 \pm 3,7\%$ детей. Ежедневные приступы абдоминальной боли отмечались лишь у $10,9 \pm 3,0\%$ пациентов младшего школьного возраста. Распределение пациентов младшего школьного возраста по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома представлено на Рисунке 4.2.

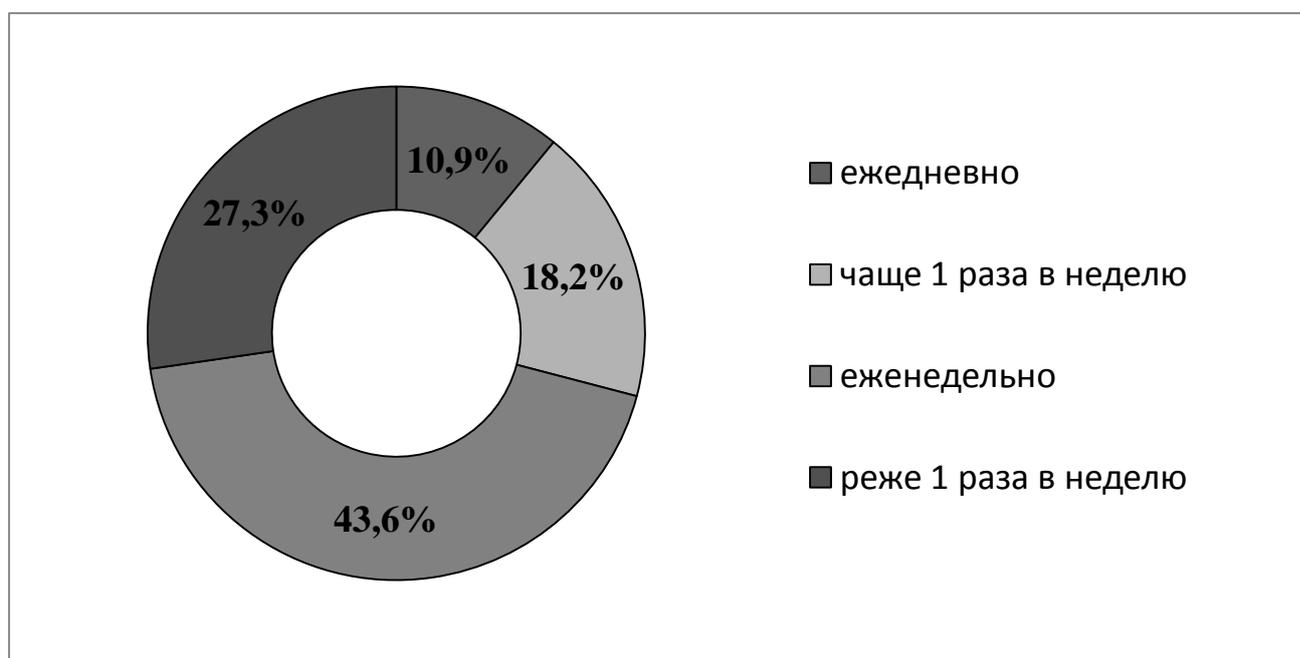


Рисунок 4.2 – Распределение пациентов младшего школьного возраста по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома

В большинстве случаев у пациентов младшего школьного возраста абдоминальный болевой синдром сочетался с различными диспепсическими симптомами. Среди проявлений диспепсического синдрома у обследованных пациентов данного возрастного периода тошнота регистрировалась у $25,5 \pm 4,2\%$ детей, вздутие живота (постоянное или периодическое), которое обычно наблюдалось во второй половине дня либо при употреблении в пищу определенных продуктов (фрукты, свежий хлеб, сдоба, жирная пища, газированные напитки) – у $23,6 \pm 4,1\%$ пациентов. Разжижение (V–VII типы кала по БШФК) и/или учащение (до 3–5 раз в сутки) стула установлено у $28,2 \pm 4,3\%$ пациентов, запор (I–II типы кала по БШФК с задержкой частоты дефекации до 3–5 дней) – у $9,1 \pm 2,7\%$ больных. У $4,5 \pm 2,0\%$ детей отмечалась эпизодическая рвота. Распределение пациентов младшего школьного возраста по частоте возникновения сопутствующих гастроинтестинальных симптомов представлено в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Распределение пациентов младшего школьного возраста по частоте сопутствующих гастроинтестинальных симптомов

Симптом	Доля пациентов младшего школьного возраста (n=110) %±m%
Тошнота	$25,5 \pm 4,2\%$
Рвота	$4,5 \pm 2,0\%$
Метеоризм	$23,6 \pm 4,1\%$
Диарея	$28,2 \pm 4,3\%$
Запор	$9,1 \pm 2,7\%$

Анализируя анамнез заболевания пациентов младшего школьного возраста с ФАБР, было установлено, что в большинстве случаев манифестация абдоминального болевого синдрома происходила в возрасте $8,8 \pm 0,6$ лет. При

этом продолжительность жалоб составляла от 2-х месяцев до 1,5 лет (в среднем $6,8 \pm 0,4$ месяцев).

Было выявлено, что из 63 детей, страдающих ФАБ, 30 ($47,6 \pm 6,3\%$) пациентов ранее неоднократно консультировались у педиатра или детского гастроэнтеролога с вышеуказанными жалобами. Им было проведено различное лабораторное и инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости, эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, а у трех детей – ректороманоскопия), которое не подтвердило наличие органической патологии у ребенка. Пациентам выставлялись следующие диагнозы: «СРК» – 15 ($23,8\%$) детей, «ФД» – 9 ($14,3\%$), «дискинезия желчевыводящих путей» – 6 ($9,5\%$), а также другие диагнозы. Однако анализ жалоб, предъявляемых пациентами, указывал на отсутствие полного соответствия диагностическим критериям СРК или ФД, что подтверждает необоснованность выставленных диагнозов.

Среди обследованных пациентов младшего школьного возраста с ФАБР 51 ($46,4 \pm 4,8\%$) ребенку ранее неоднократно педиатрами или детскими гастроэнтерологами было назначено лечение. Пациентам назначались многократные курсы патогенетически необоснованных препаратов: желчегонные – $43,1\%$, ферментные препараты – $64,7\%$, энтеросорбенты – $49,0\%$, энтеросептики – $25,5\%$, многократные курсы пре- и пробиотиков без учета штаммоспецифичности препарата – $76,4\%$ использование которых не приводило к развитию клинического эффекта.

Таким образом, при анализе нозологической структуры ФАБР среди пациентов младшего школьного возраста было установлено, что среди них имеет место преобладание ФАБ, характеризующейся еженедельными ($43,6 \pm 4,7\%$) приступами легкой ($38,2 \pm 4,6\%$) или умеренной ($40,9 \pm 4,7\%$) тяжести с локализацией в околопупочной области ($63,6 \pm 4,6\%$) в сочетании с тошнотой ($25,5 \pm 4,2\%$), метеоризмом ($23,6 \pm 4,1\%$) и диареей ($28,2 \pm 4,3\%$). При этом отмечается низкий уровень использования диагностических критериев данного

ФГИР практикующими детскими гастроэнтерологами, что приводит к ошибочной постановке диагнозов у пациентов с последующим необоснованным назначением диагностической и терапевтической схем.

4.2. Нозологическая структура функциональных абдоминальных болевых расстройств среди детей старшего школьного возраста

Анализ характеристики абдоминального болевого синдрома и сопутствующих диспепсических проявлений у детей с ФГИР установил значительные отличия по данным показателям у пациентов старшего школьного возраста в сравнении с пациентами младшего школьного возраста.

При анализе жалоб и результатов объективного обследования детей старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, было установлено уменьшение доли больных с ФАБ. Так, доля данных пациентов среди детей старшего школьного возраста уменьшилась в 2,7 раза и составила лишь $20,8 \pm 3,7\%$ (95% ДИ 13,5–28,2%), что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно детей младшего школьного возраста.

Распространенность различных ФАБР среди пациентов старшего школьного возраста представлена в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Нозологическая структура ФАБР у детей старшего школьного возраста

Нозологическая форма	Доля пациентов старшего школьного возраста (n=120) $\% \pm m$, %
СРК	$38,3 \pm 4,3$ %
ФД	$33,3 \pm 4,3$ %
СРК+ФД	$20,8 \pm 3,7$ %
Абдоминальная мигрень	$7,5 \pm 2,4$ %
ФАБ	$20,8 \pm 3,7$ %

В свою очередь, среди детей старшего школьного возраста было отмечено увеличение доли пациентов у которых возникновение абдоминального болевого синдрома было ассоциировано с приемом пищи (ФД) или актом дефекации (СРК). Больных с СРК, у которых абдоминальных болевой синдром был ассоциирован с актом дефекации, качеством и/или частотой стула, среди детей старшего школьного возраста было выявлено $38,3 \pm 4,3\%$ (95% ДИ = 29,5–47,2%), что было статистически значимо ($p < 0,01$) больше относительно соответствующей доли пациентов младшего школьного возраста. Среди пациентов с СРК преобладание запора установлено у 12 ($10,0 \pm 2,7\%$) детей, а диареи – у 34 ($28,3 \pm 4,1\%$). В свою очередь, доля больных, страдающих ФД, у которых боль в животе, чувство тяжести (переполнения) в эпигастральной области были связаны с приемом пищи, среди детей старшего школьного возраста составила $33,3 \pm 4,3\%$ (95% ДИ = 24,8–41,9%) пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,01$) больше относительно соответствующей доли пациентов младшего школьного возраста. При этом было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение с возрастом количества пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД – $20,8 \pm 3,7\%$ (95% ДИ = 13,5–28,2%). Доля детей с абдоминальной мигренью в данной возрастной группе достоверно не увеличилась, и была статистически значимо ($p < 0,05$) самой минимальной в данной возрастной группе пациентов – $7,5 \pm 2,4\%$ (95% ДИ = 2,7–12,3%).

Среди детей старшего школьного возраста установлено увеличение доли пациентов с абдоминальным болевым синдромом, который имел четкую локализацию. Так, с возрастом отмечено резкое уменьшение доли детей с болезненностью локализованной в околопупочной области – $20,8 \pm 3,7\%$ (статистически значимое ($p < 0,001$) снижение относительно детей младшего школьного возраста), и, соответственно, статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение доли пациентов с эпигастральной локализацией абдоминального болевого синдрома – $37,5 \pm 4,4\%$ больных. Также установлен рост количества

пациентов с болезненностью в местах проекции слепой и сигмовидной кишки – $37,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$) и $34,2 \pm 4,3\%$ детей, соответственно.

Распределение пациентов старшего школьного возраста по локализации абдоминального болевого синдрома представлено в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Локализация абдоминального болевого синдрома у пациентов старшего школьного возраста

Локализация абдоминального болевого синдрома	Доля пациентов старшего школьного возраста (n=120) $\% \pm m$, %
Эпигастрий	$37,5 \pm 4,4\%$
Околопупочная область	$20,8 \pm 3,7\%$
Левая подвздошная область	$34,2 \pm 4,3\%$
Правая подвздошная область	$37,5 \pm 4,4\%$
Левое подреберье	$7,5 \pm 2,4\%$
Правое подреберье	$5,8 \pm 2,1\%$

По интенсивности абдоминального болевого синдрома среди пациентов старшего школьного возраста отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение доли детей с сильными болями в животе, в сравнении с соответствующей долей пациентов младшего школьного возраста – $40,0 \pm 4,5\%$ детей. Также отмечен двукратный прирост пациентов с очень сильным абдоминальным болевым синдромом – $10,0 \pm 2,7\%$. При этом установлено снижение количества пациентов с легкой степенью тяжести болевого синдрома – $13,3 \pm 3,1\%$. Пациентов с умеренной степенью тяжести болей в животе было $36,7 \pm 4,4\%$. Распределение обследованных пациентов старшего школьного возраста по тяжести абдоминального болевого синдрома представлено на Рисунке 4.3.

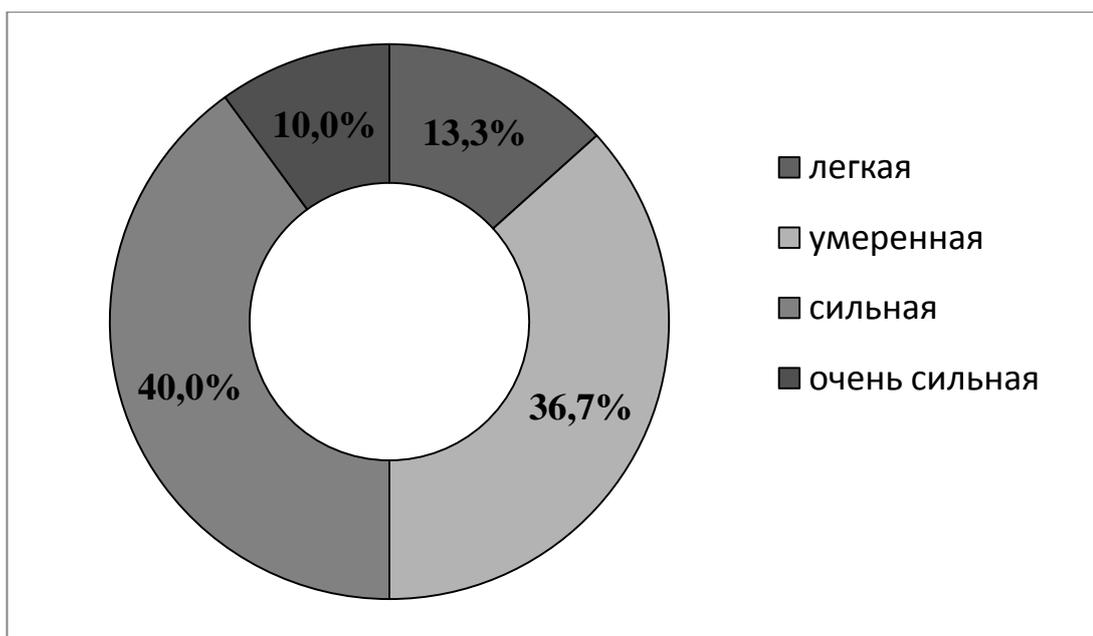


Рисунок 4.3 – Степень тяжести абдоминального болевого синдрома среди пациентов старшего школьного возраста

Среди больных старшего школьного возраста было установлено нарастание частоты возникновения абдоминального болевого синдрома: ежедневные боли в животе отмечались у $28,3 \pm 4,1\%$ детей (статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) относительно пациентов младшего школьного возраста), а чаще 1 раза в неделю возникновение данных жалоб выявлено у $40,8 \pm 4,5\%$ больных (статистически значимое увеличение – $p < 0,001$), что в сумме составило $2/3$ пациентов. При этом еженедельные приступы абдоминального болевого синдрома установлены у $21,7 \pm 3,8\%$ детей (статистически значимое снижение – $p < 0,001$, относительно детей младшего школьного возраста), а больных, у которых боль в животе регистрировалась реже 1 раза в неделю, было лишь $9,2 \pm 2,6\%$ (статистически значимое снижение – $p < 0,001$). Распределение обследованных пациентов старшего школьного возраста по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома представлено на Рисунке 4.4.

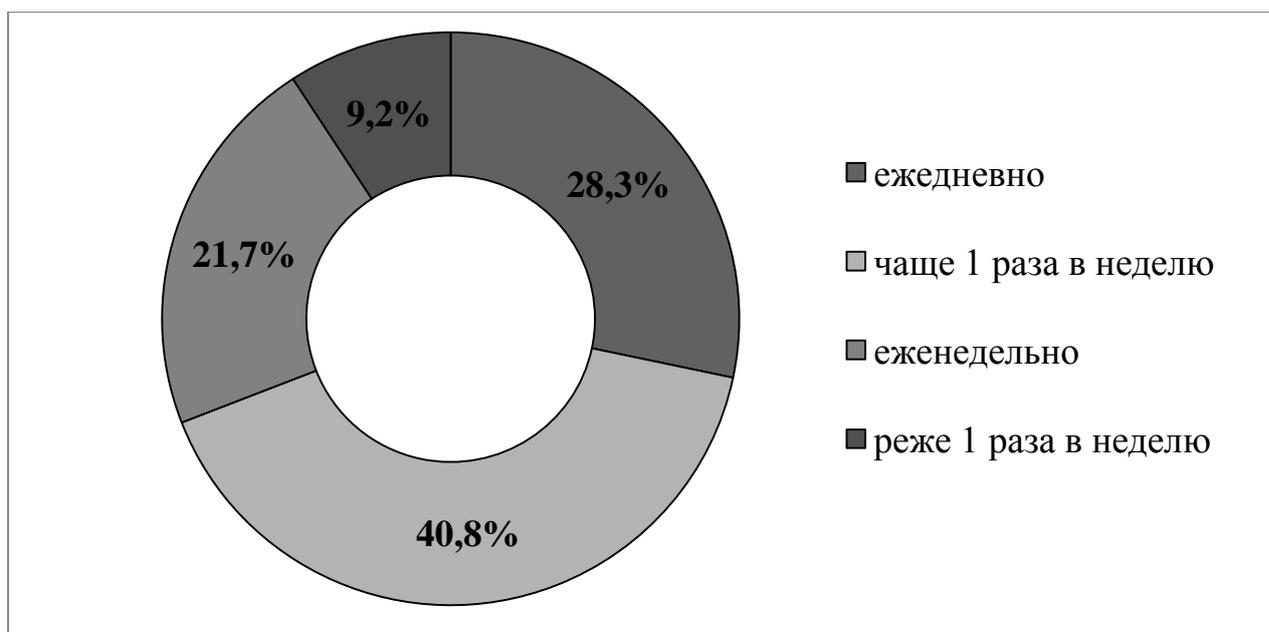


Рисунок 4.4 – Распределение пациентов старшего школьного возраста по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома

Среди пациентов старшего школьного возраста отмечено нарастание частоты желудочного и кишечного диспепсического синдромов относительно пациентов младшего школьного возраста. При этом наиболее часто отмечено сочетание абдоминального болевого синдрома и изменений характера стула у пациентов. Установлено увеличение в 1,5 раза доли пациентов с разжижением и/или учащением стула – $44,2 \pm 4,5\%$, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно детей младшего школьного возраста. При этом увеличения доли пациентов с запором не было выявлено – $10,8 \pm 2,8\%$. Также установлено двукратное статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение доли пациентов с явлениями метеоризма – $50,8 \pm 4,6\%$. Тошнота регистрировалась у $21,7 \pm 3,8\%$ детей, а эпизодическая рвота – у $5,8 \pm 2,1\%$. Распределение пациентов старшего школьного возраста по частоте возникновения сопутствующих гастроинтестинальных симптомов представлено в Таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Распределение пациентов старшего школьного возраста по частоте сопутствующих гастроинтестинальных симптомов

Симптом	Младший школьный возраст (n=110) %±m%
Тошнота	21,7±3,8%
Рвота	5,8±2,1%
Метеоризм	50,8±4,6%
Диарея	44,2±4,5%
Запор	10,8±2,8%

Анализируя анамнез заболевания пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, было установлено, что в большинстве случаев манифестация абдоминального болевого синдрома происходила в возрасте $12,4 \pm 0,2$ лет. При этом длительность заболевания среди пациентов данной возрастной группы составляла от 2-х месяцев до 2-х лет (в среднем составила $9,2 \pm 0,5$ месяцев).

Среди обследованных пациентов данной возрастной группы 68 ($56,7 \pm 4,5\%$) детей неоднократно ранее обращались за помощью к педиатру либо детскому гастроэнтерологу. Изучая назначения лечащих врачей, было установлено патогенетически необоснованное применение ряда гастроэнтерологических препаратов: желчегонные – 41,2%, ферментные препараты – 54,4%, энтеросептики – 36,5%, энтеросорбенты – 55,9%, курсы различных пре- и пробиотиков – 73,5% пациентов.

Таким образом, среди пациентов старшего школьного возраста в структуре функциональных расстройств ЖКТ отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение доли больных с ФАБ – $20,8 \pm 3,7\%$ (95% ДИ 13,5–28,2%) и статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение детей с СРК – $38,3 \pm 4,3\%$ (95% ДИ = 29,5–47,2%) ($p < 0,01$) и ФД – $33,3 \pm 4,3\%$ (95% ДИ = 24,8–41,9%).

Особенностями болевого абдоминального синдрома является его более локализованный или сочетанный характер: эпигастрий – $37,5 \pm 4,4\%$, левая подвздошная – $34,2 \pm 4,3\%$ или правая подвздошная – $37,5 \pm 4,4\%$ области; учащение приступов до ежедневных – $28,3 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$) либо несколько раз в неделю – $40,8 \pm 4,5\%$ ($p < 0,001$), умеренной ($36,7 \pm 4,4\%$) или сильной ($40,0 \pm 4,5\%$) интенсивности. Изменение характера абдоминального болевого синдрома ассоциировано с учащением частоты сопутствующей дисфункции кишечника в виде диареи – у $44,2 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$) и метеоризма – у $50,8 \pm 4,6\%$ детей ($p < 0,001$), что указывает в большей степени на кишечную локализацию патологического процесса. Нарастание распространенности и разнообразия диспепсических симптомов среди пациентов данной возрастной группы можно расценивать, в том числе, как более дифференцированное определение неприятных ощущений в брюшной полости пациентами в данном возрастном периоде.

Таким образом, очевидно, что в симптоматике ФАБР у детей школьного возраста в различные возрастные периоды имеются существенные отличия, которые нельзя не учитывать при постановке диагноза и назначении симптоматической терапии.

Полученные в результате исследования данные необходимо учитывать при первичной диагностике ФГИР у пациентов школьного возраста и правильной постановки диагноза, что позволит назначить в дальнейшем в короткие сроки патогенетически обоснованную терапию и исключить нерациональное использование лекарственных средств, не доказавших свою эффективность в лечении функциональной гастроинтестинальной патологии, ассоциированной с абдоминальным болевым синдромом.

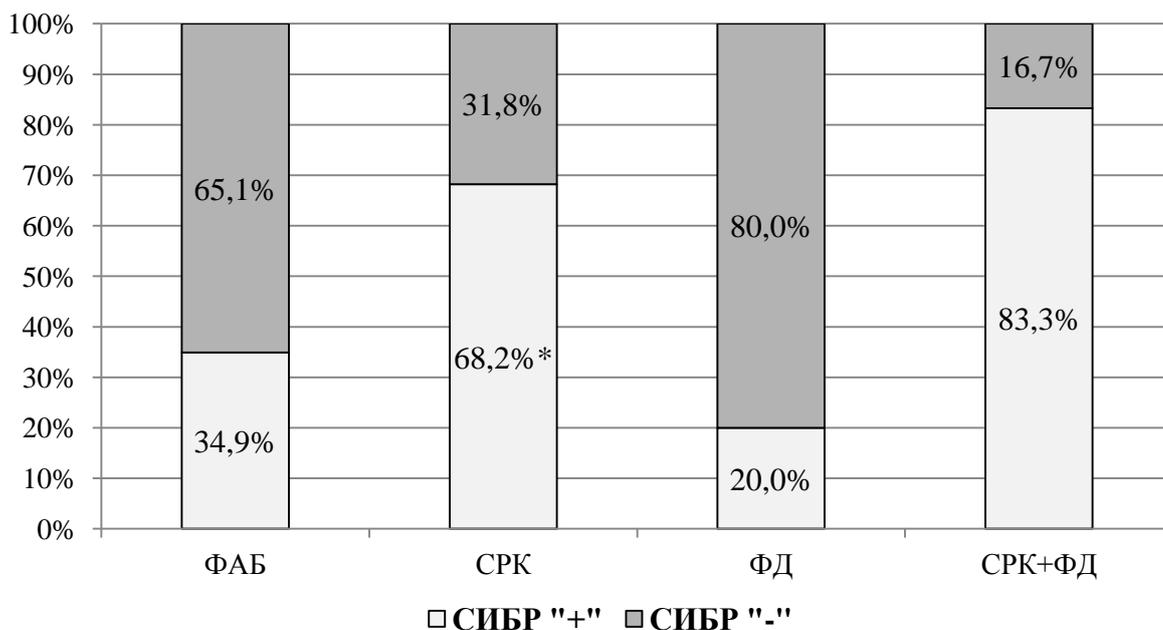
4.3. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки среди пациентов школьного возраста с различными функциональными абдоминальными болевыми расстройствами

В работах Вьюниченко Ю. С. и Налетова А. В. ранее было установлено, что дети с СРК, проживающие на территории Донецкой Народной Республики в условиях воздействия хронического стресса, вызванного длительным военным конфликтом, составляют определенную группу пациентов, что связано с особенностями течения данной функциональной патологии ЖКТ у них – склонностью к более тяжелым клиническим симптомам заболевания, оказывающим влияние на снижение показателей качества жизни пациента, более высокой частотой регистрации микробиотического дисбаланса тонкой кишки и т.д. [18, 39, 40, 42].

В нашей работе мы попытались расширить представление о влиянии микробиотических нарушений пищеварительного тракта на патогенез не только СРК, но и других ФАБР. В этой связи нами была проведена оценка распространенности СИБР тонкой кишки у пациентов младшего и старшего школьного возрастов, страдающих ФАБР.

С целью диагностики СИБР тонкой кишки всем пациентам обеих возрастных групп, включенным в данный этап исследования, был проведен водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой.

Среди пациентов младшего школьного возраста, страдающих ФАБР, было установлено, что микробиотический дисбаланс в тонкой кишке, диагностирован у 42 (38,2±4,7%; 95% ДИ = 29,0–47,4%) больных, что представлено на Рисунке 4.5.



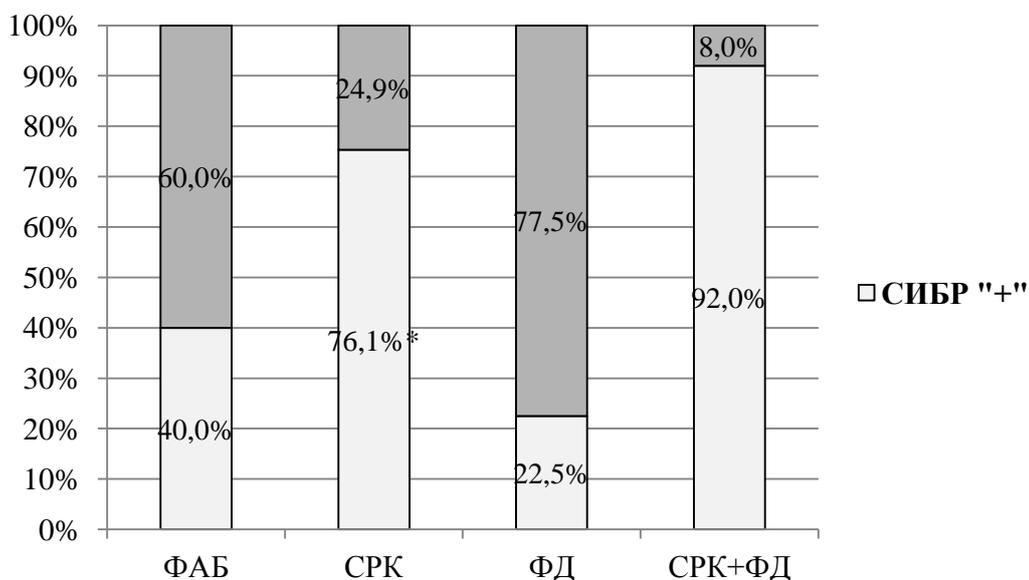
*– отличие от группы детей с ФД и СРК является статистически значимым – $p < 0,05$

Рисунок 4.5 – Распространенность СИБР тонкой кишки среди пациентов младшего школьного возраста с различными ФАБР

При этом доля детей с СИБР в тонкой кишке среди пациентов младшего школьного возраста, страдающих СРК, была статистически значимо ($p < 0,05$) наибольшей – $68,2 \pm 10,2\%$ (95% ДИ = 47,0–89,3%) относительно детей, страдающих другими ФАБР. В свою очередь, доля пациентов с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки среди пациентов с ФАБ составила $34,9 \pm 6,1\%$ (95% ДИ = 22,8–47,0%), а среди больных с ФД – $20,0 \pm 9,2\%$ (95% ДИ = 0,8–39,2%). При этом было установлено, что среди пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД – у $83,3 \pm 16,7\%$ (95% ДИ = 40,5–98,5%) детей был диагностирован СИБР тонкой кишки. В свою очередь, при симптомах абдоминальной мигрени лишь у одного ребенка обнаружены дисбиотические процессы тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой.

Среди пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, отмечено незначительное увеличение количества пациентов с микробиотическим

дисбалансом тонкой кишки. Так, при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой, наличие СИБР тонкой кишки было установлено у $45,3 \pm 4,6\%$ (95% ДИ = 36,8–54,9%) детей данной возрастной группы, что представлено на Рисунке 4.6.



*– отличие от группы детей с ФД и СРК является статистически значимым – $p < 0,05$

Рисунок 4.6 – Распространенность СИБР тонкой кишки среди пациентов старшего школьного возраста с различными ФАБР

Было установлено, что доля больных с СИБР тонкой кишки среди пациентов с СРК была также статистически значимо ($p < 0,05$) наибольшей – $76,1 \pm 6,3\%$ (95% ДИ = 63,3–88,9%) относительно детей, страдающих другими ФАБР. При этом доля детей с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки среди пациентов с ФАБ составила $40,0 \pm 10,0\%$ (95% ДИ = 19,4–60,6%), а среди больных с ФД – $22,5 \pm 6,7\%$ (95% ДИ = 9,0–36,0%). При абдоминальной мигрени также лишь у одного ребенка старшего школьного возраста был обнаружен СИБР тонкой кишки. При этом среди пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД – у $92,0 \pm 5,5\%$ (95% ДИ = 80,6–99,0%) детей был диагностирован дисбиоз тонкой кишки.

Таким образом, установлено, что у детей школьного возраста развитие ФАБР ассоциировано с наличием СИБР тонкой кишки как у пациентов младшего, так и у детей старшего школьного возраста. При этом отмечается незначительный прирост распространенности микробиотического дисбаланса тонкой кишки с увеличением возраста пациентов. Доля пациентов с СИБР тонкой кишки является наибольшей среди больных с СРК и сочетанием симптомов ФД и СРК как среди детей младшего, так и старшего школьного возраста, что указывает на важную роль дисбиотических процессов в кишечнике в патогенезе формирования данного ФГИР.

4.4. Распространенность нарушенного переваривания углеводов среди пациентов школьного возраста с различными функциональными абдоминальными болевыми расстройствами

Нами была изучена распространенность нарушенного переваривания ферментируемых углеводов у детей школьного возраста, страдающих различными ФАБР.

Дети с абдоминальной мигренью были исключены из исследования, учитывая малый объем выборки.

Оценка переваривания лактозы, фруктозы и сорбита в тонком кишечнике была проведена всем детям при помощи использования водородного дыхательного теста с нагрузкой соответствующими углеводами, основанного на определении повышенной концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после приема определенных сахаров. Также оценивались наличие и выраженность клинических симптомов при приеме углеводов.

При изучении анамнестических данных обследованных пациентов у большинства из них можно было выявить усиление клинической симптоматики при употреблении в пищу продуктов, богатых углеводами (молоко и

кисломолочные продукты, некоторые свежие овощи и фрукты, фруктовые соки, хлебобулочные изделия и т.д.).

Анализ распространенности нарушенного переваривания лактозы, фруктозы и сорбита с использованием водородного дыхательного теста с нагрузкой соответствующими сахарами среди обследованных пациентов школьного возраста, страдающих различными ФАБР, показал высокую распространенность данных процессов.

Однако не во всех случаях положительные результаты водородного дыхательного теста совпадали с клиническими проявлениями непереносимости соответствующих сахаров. Среди основных симптомов непереносимости углеводов наиболее часто отмечались появление либо усиление абдоминального болевого синдрома, чувство тяжести в эпигастральной области, тошнота, метеоризм, флатуленция, диарея, снижение аппетита после приема продукта, содержащего большое количество углеводного компонента.

При проведении анализа распространенности нарушения усвоения лактозы с использованием водородного дыхательного теста среди пациентов младшего школьного возраста, страдающих ФАБР, установлено, что она была выявлена у 37 ($35,2 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 25,9–44,5%) детей (Рисунок 4.7). При этом клинические проявления непереносимости лактозы – появление либо усиление гастроинтестинальных жалоб после употребления в пищу молочных продуктов было установлено у 32 ($30,1 \pm 4,5\%$) обследованных пациентов данного возрастного периода. Наиболее часто провоцирующим пищевым продуктом было цельное коровье молоко с высоким процентом жирности; лучше пациентами переносились кисломолочные продукты, имеющие низкую жирность (кефир, творог, йогурт, ряженка).

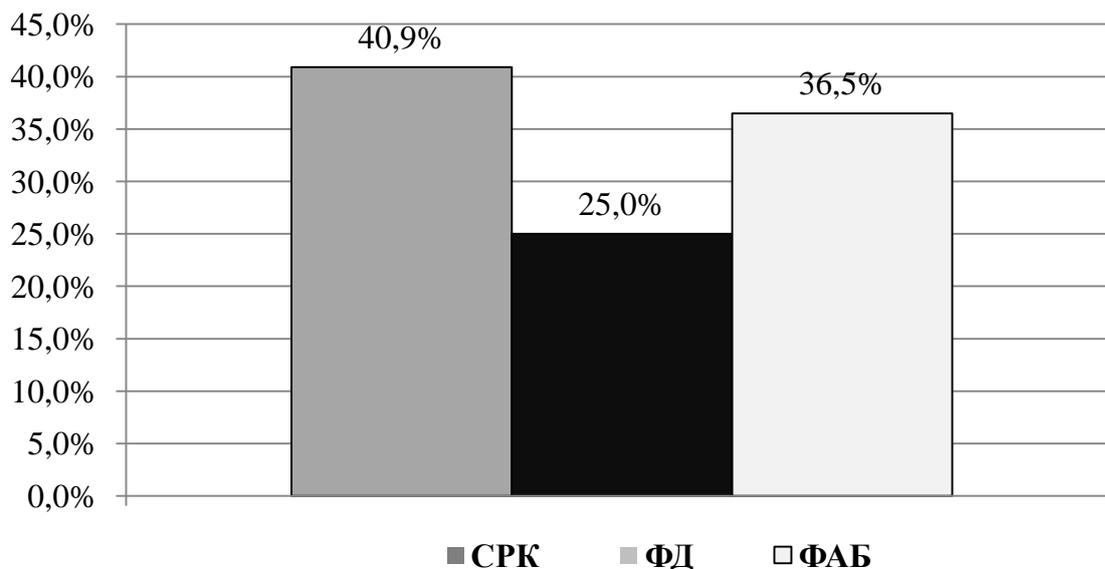


Рисунок 4.7 – Распространенность нарушенного переваривания лактозы среди пациентов младшего школьного возраста с различными ФАБР

Как можно видеть на рисунке, среди группы пациентов младшего школьного возраста нарушение усвоения лактозы отмечалось у $40,9 \pm 10,7\%$ (95% ДИ = 18,6–63,2%) детей, страдающих СРК, при ФАБ – у $36,5 \pm 6,1\%$ (95% ДИ = 24,3–48,7%), а при ФД – у $25,0 \pm 9,9\%$ (95% ДИ = 4,2–45,8%) больных.

Анализируя распространенность нарушенного переваривания лактозы среди пациентов старшего школьного возраста с наличием абдоминального болевого синдрома, установлено увеличение доли детей с нарушением ферментации данного углевода по результатам проведенного водородного дыхательного теста с нагрузкой лактозой – всего 53 ($47,7 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 38,3–57,2%) ребенка, что представлено на Рисунке 4.8. При этом, соответственно, установлено увеличение количества пациентов в данной возрастной группе, имеющих клинические проявления непереносимости лактозы – появление или усиление гастроинтестинальных симптомов после приема молочных продуктов – 45 ($40,5 \pm 4,7\%$) детей.

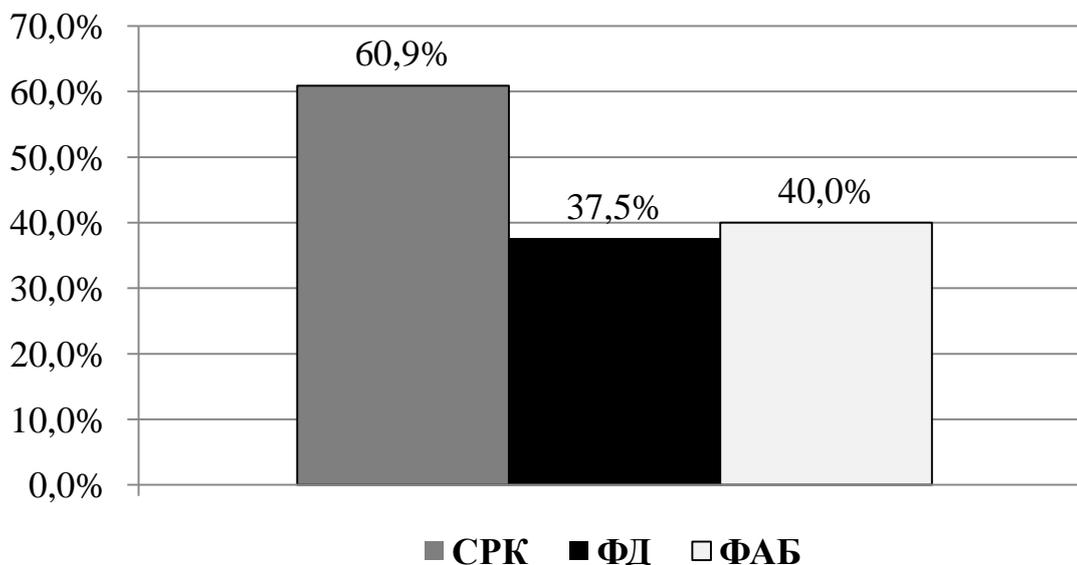


Рисунок 4.8 – Распространенность нарушенного переваривания лактозы среди пациентов старшего школьного возраста с различными ФАБР

Как представлено на Рисунке 4.8, на фоне характерного для данного возрастного периода, увеличения доли детей с SRK, установлен рост среди них распространенности нарушенного переваривания лактозы, которое диагностировано у $60,9 \pm 7,3\%$ (95% ДИ = 46,2–75,5%) пациентов с данной патологией. В свою очередь, среди детей с ФАБ повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой было определено у $40,0 \pm 10,0\%$ (95% ДИ = 19,4–60,6%) больных, а при ФД – у $37,5 \pm 7,8\%$ (95% ДИ = 21,8–53,2%).

Изучив распространенность нарушения усвоения фруктозы, выявлено, что среди пациентов младшего школьного возраста с ФАБР при проведении водородного дыхательного теста она была установлена у 34 ($32,4 \pm 4,6\%$; 95% ДИ = 23,3–41,5%) детей (Рисунок 4.9).

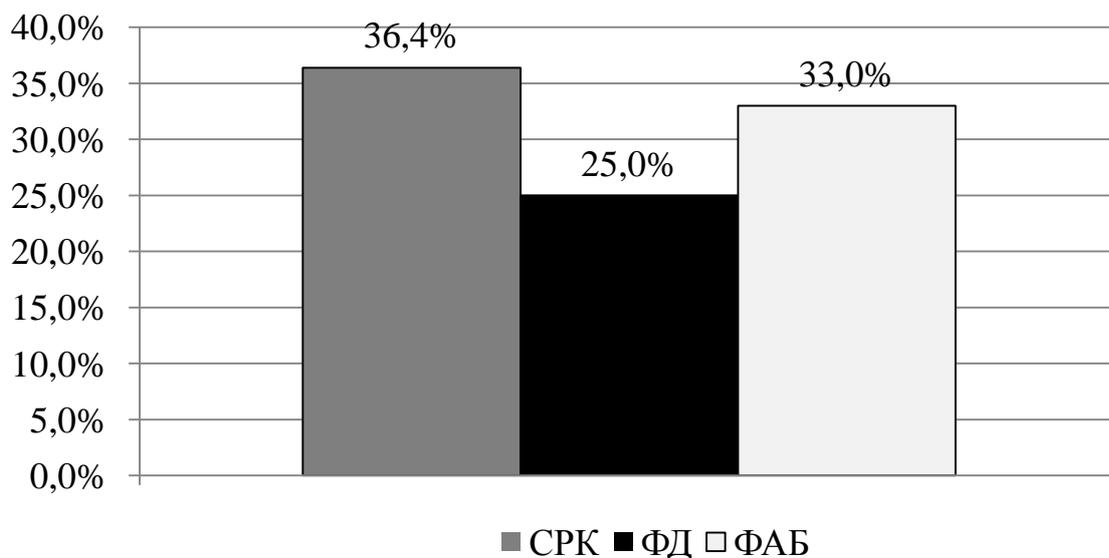


Рисунок 4.9 – Распространенность нарушенного переваривания фруктозы среди пациентов младшего школьного возраста с различными ФАБР

Как представлено на Рисунке 4.9, среди пациентов младшего школьного возраста нарушение ферментации фруктозы установлено у $36,4 \pm 10,5\%$ (95% ДИ = 14,5–58,2%) детей, страдающих SRK, при симптомах, соответствующих ФД, – у $25,0 \pm 9,9\%$ (95% ДИ = 4,2–45,8%), а при ФАБ – у $33,3 \pm 6,0\%$ (95% ДИ = 21,4–45,3%) больных.

Анализируя распространенность нарушенной ферментации фруктозы среди пациентов старшего школьного возраста с ФАБР при помощи водородного дыхательного теста, также было установлено увеличение доли больных с нарушением переваривания изучаемого моносахарида в данной возрастной группе больных. Так, среди всех обследованных детей старшего школьного возраста, страдающих от наличия абдоминального болевого синдрома, повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки фруктозой установлено у 47 ($42,3 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 33,3–51,7%) пациентов. Распространенность нарушения процессов переваривания фруктозы среди пациентов с различными ФАБР представлена на Рисунке 4.10.

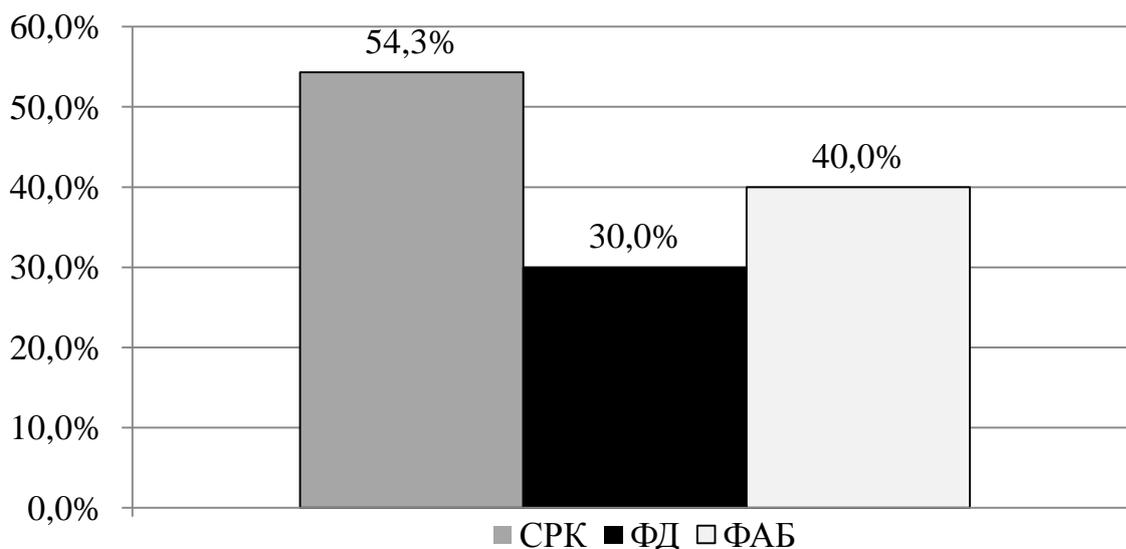


Рисунок 4.10 – Распространенность нарушенного переваривания фруктозы среди пациентов старшего школьного возраста с различными ФАБР

Как представлено на Рисунке 4.10, среди пациентов старшего школьного возраста изменение нозологической структуры ФАБР с увеличением доли детей с СРК сопровождалось также увеличением распространенности нарушенного переваривания фруктозы. Так, нарушение ферментации данного моносахарида чаще диагностировалось у детей с патологией кишечника – у $54,3 \pm 7,4\%$ (95% ДИ = 39,4–69,3%) пациентов с симптомами СРК, при ФАБ – у $40,0 \pm 10,0\%$ (95% ДИ = 19,4–60,6%), а при расстройствах гастродуоденальной области несколько реже – у $30,0 \pm 7,3\%$ (95% ДИ = 15,2–44,8%) больных с ФД.

Анализ распространенности нарушенного переваривания сорбита показал, что среди пациентов младшего школьного возраста с различными ФАБР при проведении дыхательного теста с нагрузкой данным многоатомным спиртом увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе было установлено у 36 ($34,3 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 25,1–43,5%) детей. Распространенность нарушенной ферментации сорбита среди пациентов младшего школьного возраста с различными ФАБР представлена на Рисунке 4.11.

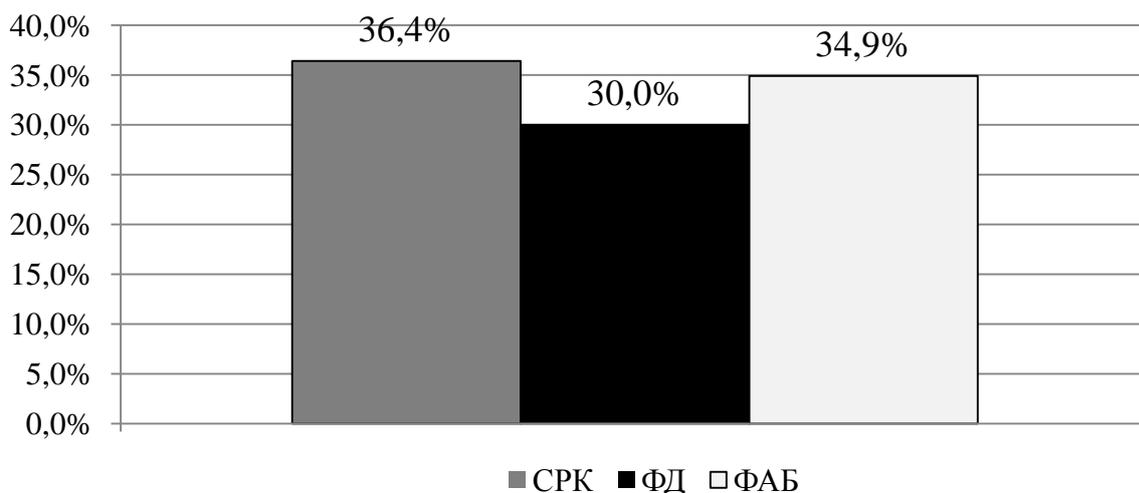


Рисунок 4.11 Распространенность нарушенного переваривания сорбита среди пациентов младшего школьного возраста с различными ФАБР

Как можно видеть на Рисунке 4.11, среди пациентов младшего школьного возраста нарушение ферментации сорбита в тонкой кишке при проведении дыхательного теста установлено у $36,4 \pm 10,5\%$ (95% ДИ = 14,5–58,2%) детей с симптомами СРК, при ФД – у $30,0 \pm 10,5\%$ (95% ДИ = 8,0–52,0%), а при ФАБ – у $34,9 \pm 6,1\%$ (95% ДИ = 22,8–47,0%) пациентов.

При этом клинические проявления непереносимости фруктозы и/или сорбита не всегда совпадали с результатами водородного дыхательного теста. Так, клинические проявления непереносимости данных углеводов – усиление гастроинтестинальных симптомов после употребления в пищу фруктов и овощей регистрировались нами у 32 ($30,5 \pm 4,5\%$) детей младшего школьного возраста с ФАБР.

Проведя анализ распространенности нарушения переваривания сорбита среди пациентов старшего школьного возраста с ФАБР по данным водородного дыхательного теста, также было установлено увеличение доли больных с нарушенной ферментацией изучаемого полиола в данной возрастной группе больных. Так, среди всех обследованных детей старшего школьного возраста,

страдающих от наличия абдоминального болевого синдрома, нарушение усвоения сорбита выявлено у 50 ($45,0 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 35,6–54,4%) детей. Распространенность нарушенного переваривания сорбита среди пациентов старшего школьного возраста с различными ФАБР представлена на Рисунке 4.12.

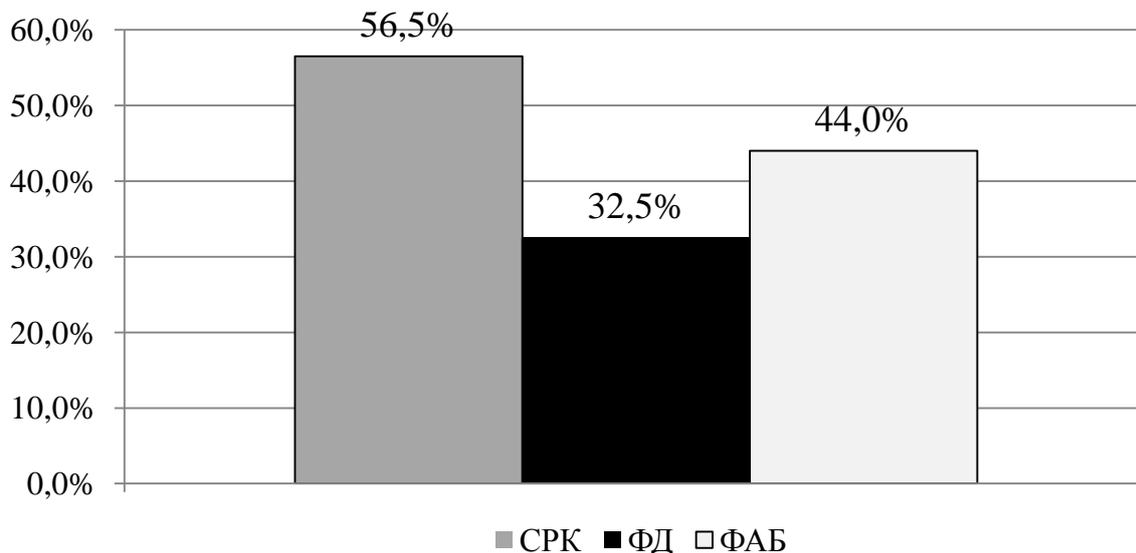


Рисунок 4.12 Распространенность нарушенного переваривания сорбита среди пациентов старшего школьного возраста с различными ФАБР

Как представлено на Рисунке 4.12, среди пациентов старшего школьного возраста изменение нозологической структуры ФАБР с увеличением доли детей с СРК, сопровождалось также увеличением распространенности нарушенного переваривания сорбита. Так, повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки данным многоатомным спиртом было диагностировано несколько чаще среди пациентов с преобладанием функциональных расстройств со стороны кишечника: у $56,5 \pm 7,4\%$ (95% ДИ = 41,6–71,4%) детей с проявлениями СРК и у $44,0 \pm 10,1\%$ (95% ДИ = 23,1–64,9%) детей с ФАБ. При превалировании расстройств со стороны гастродуоденальной области нарушение усвоения сорбита регистрировалось несколько реже – у $32,5 \pm 7,5\%$ (95% ДИ = 17,3–47,7%) пациентов с ФД в данной возрастной группе.

При этом клинические проявления непереносимости фруктозы и/или сорбита – усиление гастроинтестинальных симптомов после употребления в пищу фруктов и овощей, также не всегда совпадали с результатами водородного дыхательного теста. Однако установлена была тенденция в увеличении детей с непереносимостью фруктозы и/или сорбита в данной возрастной группе пациентов в сравнении с детьми младшего школьного возраста. Так, клинические проявления непереносимости данных углеводов регистрировались нами у 44 ($39,6 \pm 4,6\%$) пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР.

Таким образом, анализ результатов проведенного водородного дыхательного теста с нагрузкой такими ферментируемыми сахарами, как лактоза, фруктоза и сорбит у пациентов школьного возраста с ФАБР указывает на высокую распространенность нарушенных процессов ферментации изучаемых углеводов, что, вероятно, носит вторичный характер и связано с нарушением баланса кишечной микробиоты, формированием синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки, нарушением кишечной моторики и т.д.

Нарушение процессов переваривания таких углеводов, как лактоза, фруктоза, сорбит встречается у 32,4–47,7% детей школьного возраста с различными ФАБР. При этом по мере взросления пациентов и изменения клинической симптоматики, отмечается тенденция к увеличению распространенности нарушения усвоения углеводов: 32,4–35,3% – у детей младшего школьного возраста, 42,3–47,7% – у пациентов старшего школьного возраста. Среди ФАБР наиболее часто нарушение ферментации углеводов встречается при функциональных расстройствах со стороны кишечника: при СРК – у 36,4–40,9% детей младшего школьного возраста, а у пациентов старшего школьного возраста достигает 56,5–60,9%.

Стоит отметить, что в ряде случаев нарушение процессов переваривания углеводов протекает относительно латентно без четкой связи манифестации либо

усиления клинических гастроинтестинальных симптомов после употреблении в пищу соответствующих углеводов. Однако увеличение доли детей с клиническими симптомами непереносимости лактозы, фруктозы, сорбита также отмечено по мере взросления пациентов с ФАБР: с 30% в младшем школьном возрасте до 40% – в старшем школьном возрасте.

Нарушение переваривания ферментируемых углеводов играет определенную роль в манифестации клинических симптомов заболевания, что необходимо учитывать при составлении диетического питания у пациентов с ФАБР (использование ограничительной диеты low-FODMAP) при выборе терапии. В свою очередь, процессы брожения, обусловленные непереносимостью моносахаридов и полиолов, могут лежать в основе поддержания СИБР тонкой кишки, нарушения моторики, висцеральной гиперчувствительности, что лежит в патогенезе развития клинических проявлений ФАБР.

4.5. Пищевая аллергия как предиктор формирования функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей

В дальнейшем нами была изучена распространенность ПА на первом году жизни среди пациентов школьного возраста, страдающих ФАБР. В этой связи у 110 пациентов младшего школьного возраста, страдающих функциональными расстройствами ЖКТ, ассоциированными с болевым абдоминальным синдромом, которые составили основную группу, были изучены анамнестические сведения. Группу контроля составили 40 детей аналогичного возраста. При изучении анамнеза в первую очередь делался акцент на выявлении информации о наличии ПА у ребенка путем опроса родителей, а также анализе амбулаторных карт больного с рассмотрением жалоб и симптомов, наблюдаемых у ребенка, оценке результатов, проведенных лабораторных тестов.

Анализ анамнестических данных у пациентов, страдающих различными ФАБР, позволил установить наличие клинических проявлений, связанных с ПА,

на первом году жизни у большинства обследованных пациентов – 76 (69,1±4,4%; 95% ДИ = 60,3–77,9%) больных, что было статистически значимо ($p < 0,001$) чаще относительно группы здоровых детей – 9 (22,5±6,7%; 95% ДИ = 8,9–36,0%) человек.

Среди пациентов основной группы наиболее часто ($p < 0,05$) имели место проявления аллергии, связанные с развитием гастроинтестинальных ее симптомов – 57 (51,8±4,8%; 95% ДИ = 42,3–61,3%) детей, которые у 18 (16,4±3,5%; 95% ДИ = 9,3–23,3%) больных сочетались с кожными проявлениями аллергии. Изолированные кожные проявления ПА отмечались на первом году жизни у 19 (17,3±3,6%; 95% ДИ = 10,1–24,4%) обследованных детей.

Среди гастроинтестинальных проявлений ПА у 53 (48,2±4,8%) детей отмечали срыгивания частотой от 3 до 10–12 раз в сутки, тяжелые колики длительностью от 3 до 6 часов в сутки, которые не прекращались в первые 3–4 месяца жизни ребенка, а регистрировались и в более старшем возрасте – у 45 (40,9±4,7%), жидкий стул с примесью зелени и слизи от 3-х до 8–10-ти раз в сутки – у 37 (33,6±4,5%) пациентов. При этом кровь в стуле на фоне диареи выявляли у 17 (15,5±3,4%) больных. Явления запора регистрировали у 17 (15,5±3,4%) детей. У большинства пациентов можно было выявить сочетание различных гастроинтестинальных проявлений ПА. У 17 (15,5±3,4%) обследованных детей отмечалось отставание в показателях динамики прибавки весовых показателей, что при наличии сопутствующих симптомов можно также рассматривать как проявление ПА.

У всех детей с ПА в анамнезе можно было выявить сведения, указывающие на наличие у них аллергии на белки коровьего молока. Так, при грудном вскармливании детей, все матери употребляли в пищу какие-либо молочные продукты (в ряде случаев, исключая цельное коровье молоко, но сохраняя в рационе питания кисломолочные продукты). При искусственном или смешанном вскармливании ни в одном случае ребенок не получал смеси на основе высокогидролизованного молочного белка либо казеина, аминокислотные смеси.

Дебют клинических проявлений ПА у 26 ($23,6 \pm 4,1\%$; 95% ДИ = 15,6–31,7%) детей отмечен уже на первом-втором месяце жизни. У 30 ($27,3 \pm 4,2\%$; 95% ДИ = 18,8–35,7%) пациентов манифестация клинических симптомов ПА была связана с переводом ребенка с грудного на искусственное вскармливание, у 12 ($10,9 \pm 3,0\%$; 95% ДИ 5,0–16,8%) – с введением прикорма (различные молочные каши).

У 21 ($19,1 \pm 3,8\%$; 95% ДИ = 11,6–26,6%) обследованного ребенка были выявлены сведения, указывающие на наличие у них ПА к куриному яйцу, у 7 ($6,3 \pm 2,3\%$; 95% ДИ = 1,7–11,0%) детей отмечалась взаимосвязь появления симптомов с употреблением в пищу рыбы, а у 17 ($15,5 \pm 3,5\%$; 95% ДИ = 8,6–22,3%) – различных фруктов и/или овощей.

Лишь при наличии кожных проявлений ПА детям в 9 ($8,2 \pm 2,6\%$) случаях лечащими врачами был выставлен диагноз ПА, однако правильного лечения с элиминацией из диеты основных пищевых аллергенов (прежде всего – продуктов, содержащих белки коровьего молока) назначено не было. При изолированных гастроинтестинальных проявлениях ПА ни в одном случае диагноз ПА не был установлен.

Таким образом, для пациентов, страдающих ФАБР, характерным является наличие ПА на первом году их жизни, а основным аллергеном являются белки коровьего молока. Главными проявлениями ПА являются гастроинтестинальные ее симптомы. Низкий уровень диагностики аллергии в первые недели и месяцы появления клинических проявлений заболевания и, как следствие, отсутствие использования адекватной таргетной элиминационной диетотерапии приводит к затяжному течению патологии и прогрессированию ее клинических симптомов (развитию атопического марша), что можно рассматривать в качестве одной из причин формирования в дальнейшем ФАБР у детей школьного возраста.

4.6. Оценка обеспеченности витамином D детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами

С целью оценки обеспеченности витамином D детей школьного возраста, страдающих ФАБР, нами было обследовано 140 детей школьного возраста, страдающих данными расстройствами ЖКТ: 60 детей младшего школьного возраста (подгруппа 1) и 80 пациентов старшего школьного возраста (подгруппа 2). В соответствующие группы контроля вошли 80 здоровых дети: 40 детей младшего школьного возраста (группа контроля 1) и 40 детей старшего школьного возраста (группа контроля 2). Дети обеих групп контроля также проживали на территории Донецкой Народной Республики. С целью оценки уровня обеспеченности витамином D у детей был изучен уровень кальцидиола в сыворотке крови в осенний период.

Анализ обеспеченности витамином D пациентов, страдающих ФАБР, в различные возрастные периоды показал преобладание пациентов со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате сравнений долей больных с различной степенью обеспеченности витамином D, можно говорить, что для пациентов с ФАБР наиболее характерным является наличие недостаточности изучаемого микронутриента. Так, доля больных с недостаточностью витамина D среди пациентов подгруппы 1 составила $58,3 \pm 6,4\%$ (95% ДИ = 45,5–71,2%), что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно долей пациентов с нормальной концентрацией или дефицитом витамина D в сыворотке крови в данной возрастной группе. Нормальные показатели уровня кальцидиола среди детей с ФАБР младшего школьного возраста были установлены лишь у $31,7 \pm 6,0\%$ (95% ДИ = 19,5–43,8%) пациентов. В свою очередь, дефицит витамина D среди детей подгруппы 1 регистрировали у $10,0 \pm 3,9\%$ (95 % ДИ = 2,2 – 17,8 %) больных (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Степень обеспеченности витамином D в группах детей младшего школьного возраста

Обеспеченность витамином D	Подгруппа 1 (n=60) P±m, % (95% ДИ)	Группа контроля 1 (n=40) P±m, % (95% ДИ)
Недостаточность	58,3±6,4% (95% ДИ = 45,5–71,2%)*	22,5±6,7% (95% ДИ = 9,0–36,0 %)
Норма	31,7±6,0% (95% ДИ = 19,5–43,8%)*	77,5±6,7% (95% ДИ = 64,0–91,0%)
Дефицит	10,0±3,9% (95% ДИ = 2,2–17,8%)	0 (0)

Примечание: * – отличие от группы контроля является статистически значимым $p < 0,05$

В свою очередь, в группе контроля 1 преобладали дети с нормальной обеспеченностью витамином D. Так, в данной группе детей с нормальным уровнем кальцидиола было 77,5±6,7% (95% ДИ = 64,0–91,0%), что явилось статистически значимо ($p < 0,001$) больше соответствующей доли в подгруппе 1. Доля детей с недостаточностью витамина D в группе контроля 1 составила 22,5±6,7% (95% ДИ = 9,0–36,0%), что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно соответствующей доли в подгруппе 1. При этом среди здоровых детей младшего школьного возраста дефицита витамина D не было выявлено.

Анализируя обеспеченность витамином D пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, было установлено, что для них также характерным было наличие низкой обеспеченности данным микронутриентом. Так, доля больных с недостаточностью витамина D составила 61,2±5,5% (95% ДИ = 50,3–72,2%), что было также статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно долей пациентов с нормальной концентрацией или дефицитом данного микронутриента в сыворотке крови в подгруппе 2. Нормальные показатели уровня витамина D среди детей с ФАБР старшего школьного возраста были

установлены лишь у $27,5 \pm 5,0\%$ (95% ДИ = 17,5–37,5%) пациентов. При этом дефицит витамина D среди детей подгруппы 2 был установлен у $11,3 \pm 3,6\%$ (95% ДИ = 4,2–18,3%), что представлено в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Степень обеспеченности витамином D в группах детей старшего школьного возраста

Обеспеченность витамином D	Подгруппа 2 (n=80) P±m, % (95% ДИ)	Группа контроля 2 (n=40) P±m, % (95% ДИ)
Недостаточность	$61,2 \pm 5,5\%$ (95% ДИ = 50,3–72,2%)*	$15,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 3,4–26,6%)
Норма	$27,5 \pm 5,0\%$ (95% ДИ = 17,5–37,5%)*	$85,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 73,4–96,6%)
Дефицит	$11,3 \pm 3,6\%$ (95% ДИ = 4,2–18,3%)	0 (0)

Примечание: * – отличие от группы контроля является статистически значимым $p < 0,05$

В свою очередь, в группе контроля 2 также преобладали дети с нормальной обеспеченностью витамином D, где доля данных детей составила $85,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 73,4–96,6%), что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше соответствующей доли пациентов с ФАБР в подгруппе 2. В свою очередь, доля детей с недостаточностью витамина D в группе контроля 2 составила $15,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 3,4–26,6%), что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно соответствующей доли в подгруппе 2. При этом среди здоровых детей старшего школьного возраста дефицита витамина D не было выявлено.

Анализ средних значений уровня кальцидиола в сыворотке крови детей в обследованных группах показал, что у пациентов младшего школьного возраста с абдоминальным болевым синдромом разной локализации и характеристики

(подгруппа 1) он составил $29,4 \pm 1,0$ нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно здоровых детей группы контроля 1 – $34,9 \pm 1,3$ нг/мл (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови детей в группах младшего школьного возраста

Группа	$\bar{X} \pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Подгруппа 1 (n=60)	$29,4 \pm 1,0$	27,6	15,5 – 42,5
Контроля 1 (n=40)	$34,9 \pm 1,3$	36,1	18,8 – 43,5

В свою очередь, среди пациентов подгруппы 2 средние значение уровня кальцидиола в сыворотке крови составило $29,5 \pm 1,0$ нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля 2 – $35,7 \pm 1,3$ нг/мл (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови в группах детей старшего школьного возраста

Группа	$\bar{X} \pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Подгруппа 2 (n=80)	$29,5 \pm 1,0$	27,0	15,6 – 43,0
Контроля 2 (n=40)	$35,7 \pm 1,3$	36,5	18,6 – 43,5

Таким образом, для детей школьного возраста, страдающих ФАБР, характерным является наличие недостаточной обеспеченности витамином D. При этом данный витаминный дисбаланс в равной степени актуален как для пациентов младшего школьного возраста, так и для детей старшего школьного возраста. Полученные результаты исследования диктуют необходимость

разработки безопасной и эффективной схемы саплементации раствора холекальциферола пациентам с ФАБР для коррекции выявленного микронутриентного дисбаланса. Кроме того, актуальным вопросом является изучение динамики основных клинических симптомов ФГИР на фоне изменения показателей витаминного статуса пациентов при проведении саплементации холекальциферолом.

ГЛАВА 5

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА *B. INFANTIS* 35624 В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

**5.1 Динамика основных клинических симптомов при использовании
B. infantis 35624 в комплексной терапии синдрома раздраженного
кишечника у детей школьного возраста**

На третьем этапе исследования на базе ООО «Медицинский центр Гастролайн г. Донецка» и КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» было обследовано 80 детей старшего школьного возраста с симптомами, указывающими на наличие СРК-Д.

Локализация абдоминального болевого синдрома у обследованных больных, которая была определена исходно представлена в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Локализация абдоминального болевого синдрома у обследованных пациентов

Локализация абдоминального болевого синдрома	Количество пациентов (n=80) абс. (%±m%)
Эпигастрий	31 (38,8±5,4%)
Околопупочная область	17 (21,3±4,6 %)
Левая подвздошная область	34 (42,5±5,5%)
Правая подвздошная область	34 (42,5±5,5%)
Левое подреберье	6 (7,5±2,9%)
Правое подреберье	5(6,3±2,7%)

У большинства пациентов можно было установить наличие болевого синдрома с локализацией в различных областях живота, что представлено в Таблице 5.1. У всех детей появление абдоминального болевого синдрома было связано с актом дефекации, что является основным диагностическим клиническим критерием для пациентов с СРК. Так, у 1/3 детей выявлено сочетание абдоминального болевого синдрома с локализацией в эпигастрии, что указывает на наличие сопутствующей гастродуоденальной патологии, с болезненностью в местах проекции отделов толстой кишки. У данных пациентов – 31 (38,8±5,4%) детей, боль в животе и появление диспепсических симптомов было также ассоциировано с приемом пищи (возникала натошак или после употребления пищи). В дальнейшем у данных пациентов было подтверждено сочетание ФД и СРК-Д.

По интенсивности болевого синдрома среди обследованных пациентов исходно преобладали пациенты с умеренными или сильными болями в животе – 63 (78,8±4,6%) ребенка, у 10 (12,5±3,7%) больных отмечалась боль легкой интенсивности и у 7 (8,8±3,2%) – очень сильная боль. Распределение пациентов в группах по тяжести абдоминального болевого синдрома исходно представлено в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Распределение пациентов по степени тяжести абдоминального болевого синдрома в группах (исходно)

Степень тяжести боли	Основная группа (n=40) абс. (%±m%)	Группа сравнения (n=40) абс. (%±m%)
Легкая	5 (12,5±5,2%)	5 (12,5±5,2%)
Умеренная	15 (37,5±7,7%)	16 (37,5±7,7%)
Сильная	16 (37,5±7,7%)	16 (37,5±7,7%)
Очень сильная	4 (10,0±4,7 %)	3 (7,5±4,2%)

Как видно из Таблицы 5.2 перед началом лечения статистически значимого отличия в распределении пациентов между группами по степени тяжести абдоминального болевого синдрома не было выявлено ($p > 0,05$).

При изучении частоты возникновения абдоминального болевого синдрома среди обследованных пациентов было установлено преобладание детей, у которых боль возникала чаще 1 раза в неделю – 33 ($41,3 \pm 5,5\%$) ребенка, у 24 ($30,0 \pm 5,1\%$) детей болевой синдром отмечался ежедневно, у 17 ($21,3 \pm 4,5\%$) – 1 раз в неделю, и у 6 ($7,5 \pm 2,9\%$) – реже 1 раза в неделю. Распределение пациентов в группах по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома исходно представлено в Таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Распределение пациентов по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома в группах (исходно)

Частота возникновения боли в животе	Основная группа (n=40) абс. ($\% \pm m\%$)	Группа сравнения (n=40) абс. ($\% \pm m\%$)
Ежедневно	12 ($30,0 \pm 7,2\%$)	12 ($30,0 \pm 7,2\%$)
Чаще 1 раза в неделю	16 ($40,0 \pm 7,7\%$)	17 ($42,5 \pm 7,8\%$)
1 раз в неделю	8 ($20,0 \pm 6,3\%$)	9 ($22,5 \pm 6,6\%$)
Реже 1 раза в неделю	4 ($10,0 \pm 4,7\%$)	2 ($5,0 \pm 3,4\%$)

Как видно из Таблицы 5.3 статистически значимого отличия по распределению пациентов между группами по частоте возникновения абдоминального болевого синдрома не выявлено ($p > 0,05$).

Изменение характера стула в виде его разжижения и/или учащения (V–VII тип по БШФК) было установлено у всех детей включенный в данный этап исследования.

Среди сопутствующих гастроэнтерологических симптомов у обследованных пациентов исходно отмечалось вздутие живота (постоянное или

периодическое), которое обычно наблюдалось во второй половине дня либо при употреблении в пищу определенных продуктов (фрукты, свежий хлеб, сдоба, жирная пища, газированные напитки) – у 42 (52,5±5,6%) пациентов, тошнота – у 15 (18,8±4,3%). Распределение пациентов в группах по частоте возникновения проявлений диспепсического синдрома исходно представлено в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Распределение пациентов по частоте сопутствующих гастроинтестинальных симптомов в группах (исходно)

Симптом	Основная группа (n=40) абс. (%±m%)	Группа сравнения (n=40) абс. (%±m%)
Тошнота	7 (17,5±6,0%)	8 (20,0±6,3%)
Метеоризм	22 (55,0±7,9%)	20 (50,0±7,9%)
Диарея	40 (100,0%)	40 (100,0%)

Как можно видеть в Таблице 5.4 статистически значимого отличия по распределению пациентов между группами по частоте появления диспептических симптомов не выявлено ($p > 0,05$).

Всем пациентам было проведено комплексное лечение заболевания в течение одного месяца согласно рекомендаций Унифицированного клинического протокола медицинской помощи детям с синдромом раздраженного кишечника, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 927 от 22.05.2019 с использованием диеты low-FODMAP, координатора кишечной моторики – тримебутина малеат, комплексного фитопрепарата STW5, содержащего экстракт мяты перечной и обладающего противовоспалительным действием, энтеросорбента – смектит диоктаэдрический курсом 10 дней.

Детям основной группы в дополнение к указанному лечению был назначен пробиотик, содержащий в своем составе *B. bifidum*. Пациентам группы сравнения был назначен пробиотик, содержащий штамм *B. infantis* 35624.

С целью повышения уровня комплаентности родителей к терапии проводимой их ребенку во время лечения все обследованные пациенты и/или их родители (законные представители) могли ежедневно консультироваться у детского гастроэнтеролога ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» по вопросам режима приема препаратов и употребления в пищу интересующих их продуктов питания из списка диеты low-FODMAP, а также риске возможного развития побочных эффектов от применяемых препаратов.

Оценку эффективности терапии проводили через месяц терапии при контрольном визите детского гастроэнтеролога ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка». Всем пациентам проводился опрос о переносимости предложенной схемы терапии, динамике клинических симптомов, а также объективное обследование с акцентом на состояние органов пищеварительной системы.

Переносимость назначенных схем лечения в обеих группах была хорошей. Побочных эффектов, которые бы заставили прекратить терапию, от использования препаратов не определялось. У двух детей отмечалось появление умеренной тошноты в первые дни приема лекарственных средств, однако данный симптом у пациентов регрессировал в короткие сроки без назначения дополнительных препаратов. У одного ребенка отмечено появление аллергической сыпи на коже на фоне приема препарата STW5, которая быстро регрессировала на фоне приема антигистаминных препаратов.

В обеих группах на фоне лечения была выявлена положительная динамика основных клинических симптомов СРК-Д. Однако были установлены значительные отличия их выраженности между пациентами в группах на фоне проводимого лечения, в зависимости от примененного в схеме терапии пробиотического штамма.

На фоне одномесячного курса проведенной терапии исчезновение абдоминального болевого синдрома через месяц лечения произошло у 37 (92,5±4,2 %; 95% ДИ = 84,0–99,8%) детей основной группы, а у 3 (7,5±4,2%) пациентов сохранялся болевой синдром легкой степени. В то время, как в группе

сравнения доля пациентов с отсутствием абдоминальной боли была статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей – 29 (72,5±7,1 %; 95% ДИ = 58,0–86,9%) детей. У 6 (15,0±5,6%) пациентов группы сравнения сохранялся абдоминальный болевой синдром легкой степени тяжести, а у 5 (12,5±5,2%) – умеренной степени. Распространенность абдоминального болевого синдрома среди пациентов обследованных групп по завершении курса терапии представлено на Рисунке 5.1.

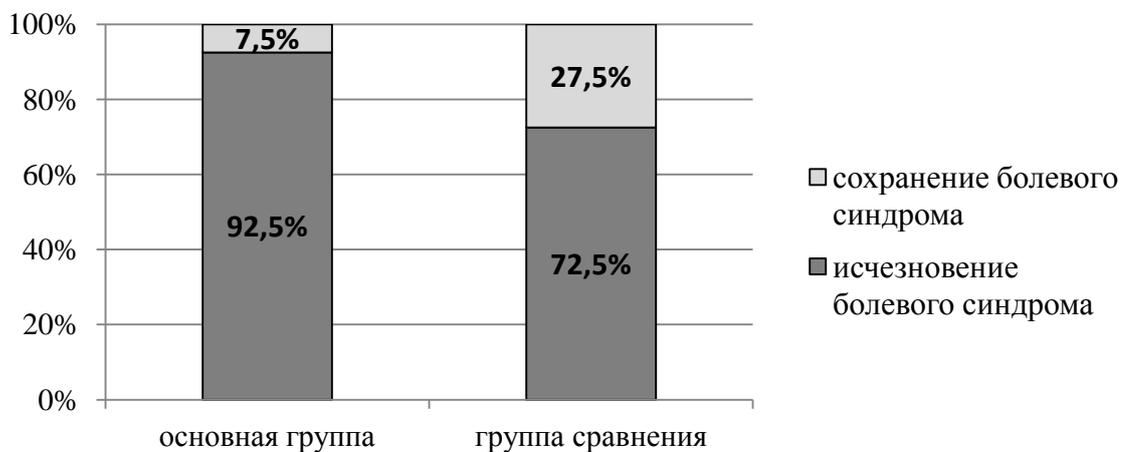


Рисунок 5.1 – Распространенность абдоминального болевого синдрома в группах сравнения при контрольном визите

Среди пациентов, которые при контрольном визите не предъявляли жалоб на наличие боли в животе, исчезновение абдоминального болевого синдрома в основной группе произошло в среднем на 16,6±0,7 сутки. В свою очередь, исчезновение данного синдрома в группе сравнения произошло статистически значимо позже ($p < 0,01$) – на 19,9±0,9 сутки лечения, что представлено в Таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Сроки исчезновения абдоминального болевого синдрома в группах

Группа	$\bar{X} \pm m$, день	95 % ДИ, день	Min – Max, день
Основная	16,6±0,7	15,1 – 18,1	9 – 25
Сравнения	19,9±0,9	18,1 – 21,7	10 – 28

При контрольном визите периодические проявления диареи в основной группе сохранялись у 4 (10,0±4,7 %) детей, а в группе сравнения доля данных больных была статистически значимо ($p < 0,05$) большей и составила 13 (32,5±7,4 %) пациентов.

Жалобы на периодическое вздутие живота при контрольном визите в группе сравнения отмечали 10 (25,0±6,8%) детей, а в основной группе пациентов с явлениями метеоризма было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – 2 (5,0±3,4%) ребенка.

На фоне однемесячной комплексной терапии при контрольном визите в основной группе лишь 1 (2,5±2,4%) ребенок предъявлял жалобы на периодическую тошноту, а в группе сравнения у 5 (12,5±5,2%) детей отмечался данный симптом.

Таким образом, использование пробиотического штамма *B. infantis* 35624 в комплексном лечении СРК-Д, включающего лечебную диету, препарат, нормализующий моторику ЖКТ, а также комплексный фитопрепарат, у пациентов старшего школьного возраста показало свою эффективность в устранении основных клинических проявлений патологии – прежде всего в сроках купирования абдоминального болевого синдрома, а также в нормализации стула и устранении метеоризма. Кроме того, применение указанного пробиотика не вызывало развития значительных побочных эффектов от лечения. Следовательно, использование пробиотика *B. infantis* 35624

позволяет в более короткие сроки в сравнении с традиционно используемым пробиотическим штаммом купировать абдоминальный болевой синдром у большего количества пациентов, что обуславливает целесообразность включения данного пробиотического штамма *B. infantis* 35624 в комплексное лечение СРК-Д у детей старшего школьного возраста.

5.2 Оценка влияния проводимой терапии на синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника

Исходно СИБР тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 59 (73,8±4,9%) детей с СРК-Д, включенных в данный этап исследования. Размеры долей детей с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки в группах сравнения исходно и при контрольном визите представлено на Рисунке 5.1.

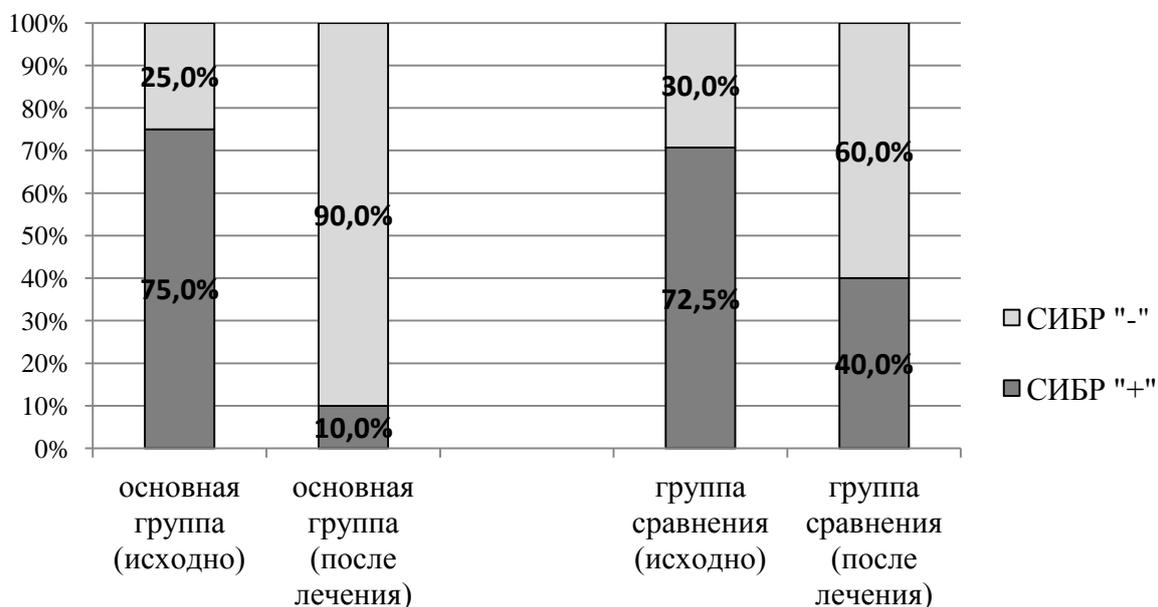


Рисунок 5.1 – Распространенность СИБР тонкой кишки среди пациентов обследованных групп исходно и после лечения

Не было установлено статистической значимой ($p > 0,05$) разницы в количестве пациентов с микробитическим дисбалансом тонкой кишки между группами перед началом терапии – 30 ($75,0 \pm 6,8\%$) пациентов в основной группе и 29 ($72,5 \pm 7,1\%$) детей в группе сравнения.

На фоне проводимого лечения через один месяц при контрольном визите СИБР тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 16 ($40,0 \pm 7,7\%$; 95% ДИ = 24,1–55,9%) пациентов группы сравнения. В основной группе таких пациентов было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – 4 ($10,0 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 0,2–19,7%) ребенка.

Таким образом, включение пробиотического штамма *B. infantis* 35624 в комплексную терапии СРК-Д у детей старшего школьного возраста позволяет устранить СИБР тонкой кишки у большего количества пациентов в сравнении с применением традиционного пробиотического штамма. Нормализацию микробиотического состава тонкой кишки возможно рассматривать в качестве одного из механизмов устранения основных клинических симптомов у пациентов с СРК.

Исходя из полученных результатов третьего этапа работы, можно сделать вывод о том, что использование пробиотического штамма *B. infantis* 35624 в комплексной терапии СРК-Д у детей старшего школьного возраста является эффективным и безопасным методом нормализации не только основных клинических симптомов расстройства, но и устранения микробиотического дисбаланса кишечника.

ГЛАВА 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДНОГО РАСТВОРА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АБДОМИНАЛЬНЫМИ БОЛЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

На четвертом этапе исследования была оценена эффективность саплементации водного раствора холекальциферола детям с ФАБР по таким показателям, как снижение частоты рецидивов расстройства, выраженности симптомов при данных рецидивах, а также степень обеспеченности пациентов витамином D.

С этой целью 80 пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, были разделены на 2 группы наблюдения по 40 человек в каждой (основная группа и группа сравнения). Группу контроля составили 30 детей аналогичного возраста.

Всем пациентам обеих групп перед включением в данный этап исследования был проведен курс комплексного лечения расстройства длительностью один месяц. Все пациенты обеих групп перед началом четвертого этапа исследования не предъявляли каких-либо жалоб, их общее состояние можно было расценить как удовлетворительное.

У всех детей, включенных в данный этап работы, был определен исходный уровень кальцидиола в сыворотке крови.

Пациентам основной группы была назначена саплементация холекальциферола, которая заключалась в приеме его водного раствора в дозировке 2000 МЕ/сутки ежедневно в утренние часы, длительностью курса в 6 месяцев.

Пациентам группы сравнения дополнительная саплементации холекальциферола не проводилась – дети получали плацебо.

Результаты эффективности дополнительного приема холекальциферола оценивались через 6 месяцев при помощи оценки частоты рецидивов основных симптомов ФАБР, а также по показателям обеспеченности витамином D данных пациентов.

Каждый пациент должен был фиксировать появляющиеся симптомы расстройства, беспокоящие его, в дневник, выданный детским гастроэнтерологом при первом визите.

В ходе наблюдения 5 детей с ФАБР были исключены из исследования в связи с тем, что они не явились на контрольный прием к детскому гастроэнтерологу и не реагировали на все попытки проконтактировать с ними. Для сохранения объема выборки они были заменены другими пациентами с ФАБР из аналогичной возрастной группы.

Переносимость водного раствора холекальциферола у всех пациентов, включенных в данный этап исследования, была хорошей. Побочных эффектов от его использования зафиксировано не было.

6.1 Оценка эффективности саплементации витамина D в снижении частоты рецидивов функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей

При контрольном визите через 6 месяцев от начала наблюдения был проведен опрос пациентов, а также проанализированы данные дневника в отношении оценки частоты возникновения основных симптомов расстройства за анализируемый период.

Так, в основной группе – пациенты, которые получали дополнительную саплементацию витамина D, рецидивов ФАБР за период наблюдения не было отмечено у 28 (70,0±7,2%) детей, что было статистически значимо ($p < 0,01$) больше относительно таких пациентов группы сравнения – 10 (25,0±6,8%) (Рисунок 6.1).

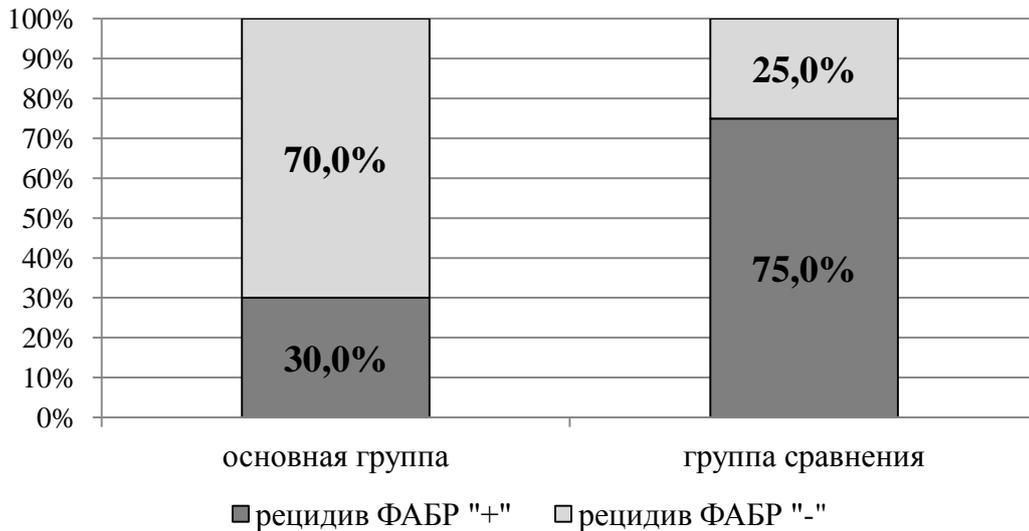


Рисунок 6.1 – Соотношение долей пациентов с клиническим рецидивом ФАБР в сравниваемых группах при контрольном визите

Рецидив расстройства был отмечен соответственно у 12 ($30,0 \pm 7,2\%$; 95% ДИ = 15,0–44,8%) детей основной группы, что было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) относительно пациентов группы сравнения – у 30 ($75,0 \pm 6,8\%$; 95% ДИ = 61,0–89,0%) больных.

При оценке частоты рецидивов симптомов ФАБР было установлено, что детей, у которых обострение расстройства за период наблюдения отмечалось 1–3 раза в основной группе было 9 ($22,5 \pm 6,6\%$), а в группе сравнения – 13 ($32,5 \pm 7,4\%$). С частотой симптомов 4–6 раз в основной группе было 3 ($7,5 \pm 4,2\%$) ребенка, что статистически значимо ($p < 0,05$) меньше относительно детей с таким количеством рецидивов в группе сравнения – 12 ($30,0 \pm 7,2\%$) пациентов. Более 6 рецидивов за период наблюдения не было установлено ни у одного ребенка основной группы. При этом детей с количеством рецидивов 7–10 раз за 6 месяцев в группе сравнения было 5 ($12,5 \pm 5,2\%$), что представлено на Рисунке 6.2.

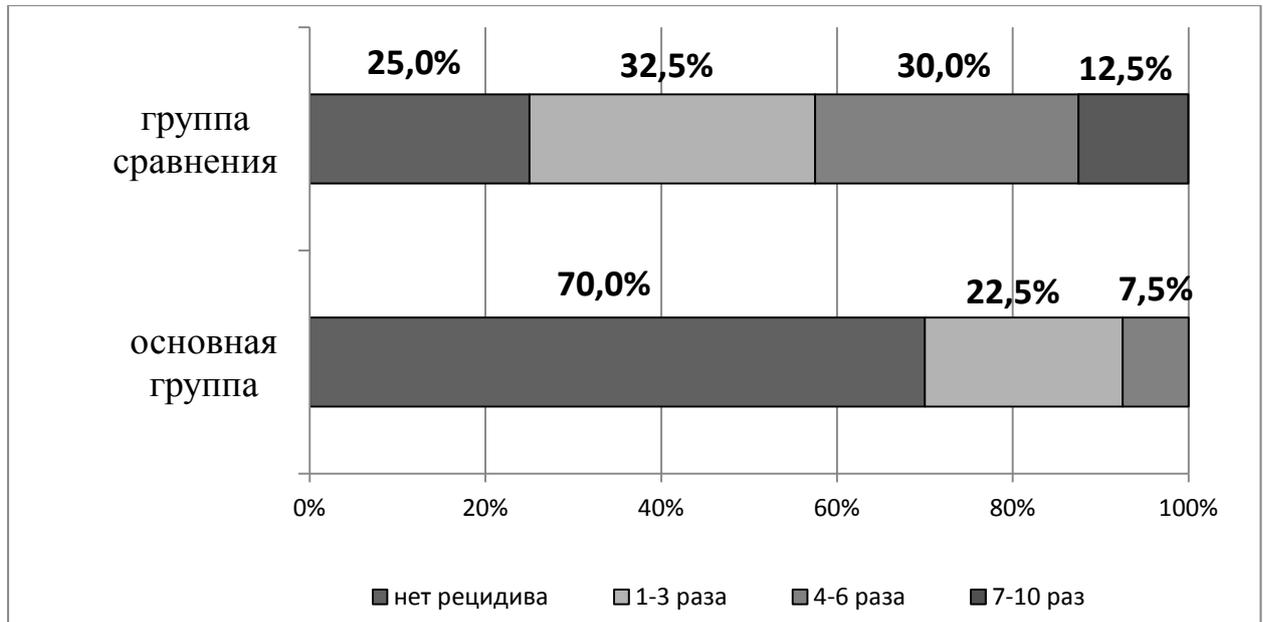


Рисунок 6.2 – Частота рецидивов заболевания среди пациентов обследованных групп

Среди основных симптомов, характеризующих обострение заболевания, у пациентов основной группы абдоминальная боль отмечалась у 8 ($20,0 \pm 6,3\%$) детей, у 4 ($10,0 \pm 4,7\%$) – тошнота, а у 6 ($15,0 \pm 5,6\%$) – вздутие живота. У 6 ($15,0 \pm 5,6\%$) пациентов рецидив абдоминальной боли сочетался с диареей (Таблица 6.1).

При оценке степени тяжести болевого синдрома среди пациентов основной группы – у 3 ($7,5 \pm 4,2\%$) детей установлена легкая его степень, а у 5 ($12,5 \pm 5,2\%$) – умеренная степень тяжести болей в животе.

Таблица 6.1 – Частота симптомов рецидива заболевания в группах за период наблюдения

Симптом	Основная группа (n=40) абс. (%±m%)	Группа сравнения (n=40) абс. (%±m%)
Абдоминальная боль	8 (20,0±6,3%)	30 (75,0±6,8%)
Тошнота	4 (10,0±4,7%)	8 (20,0±6,3%)
Метеоризм	6 (15,0±5,6%)	20 (50,0±7,9%)
Диарея	6 (15,0±5,6%)	13 (32,5±7,4%)
Запор	0 (0)	3 (7,5±4,2%)

Среди основных симптомов, характеризующих обострение заболевания, в группе сравнения было установлено, что абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов, у которых был рецидив расстройства – 30 (75,0±6,8%) детей, что является статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно основной группы. При этом сильная абдоминальная боль регистрировалась у 8 (20±6,3%) пациентов, умеренная – у 16 (40,0±7,7%), а легкая степень тяжести – у 6 (15,0±5,6%) детей группы сравнения.

Изменение характера стула выявлялось у 16 (40,0±7,7%) детей группы сравнения: запор – у 3 (7,5±4,2%), диарея – у 13 (32,5±7,4%) пациентов. Вздутие и распирающие живота регистрировалось за период наблюдения у 15 (37,5±7,7%) детей группы сравнения, а тошнота – у 8 (20,0±6,3%). Все симптомы у пациентов группы сравнения регистрировались статистически значимо ($p < 0,05$) чаще относительно детей основной группы, что представлено в Таблице 6.1.

Таким образом, в процессе анализа результатов данного этапа работы было установлено, что саплементация водного раствора холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки курсом 6 месяцев позволяет снизить частоту рецидивов ФАБР и выраженность основных клинических симптомов расстройства у детей старшего школьного возраста, что позволяет рекомендовать данную схему приема витамина D в качестве безопасного и эффективного метода профилактики

обострений расстройств, характеризующихся болевым абдоминальным синдромом у подростков.

6.2 Влияние саплементации холекальциферола на нормализацию показателей обеспеченности витамином D детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами

Исходно у пациентов с ФАБР и детей группы контроля была изучена степень обеспеченности витамином D по концентрации кальцидиола в сыворотке крови. Среди пациентов основной группы и группы сравнения преобладали дети с низкой обеспеченностью витамином D (Таблица 6.2). Нормальный уровень витамина D был установлен лишь у 11 (27,5±7,1%) детей основной группы и 11 (27,5±7,1%) пациентов группы сравнения, что было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше относительно группы контроля – 34 (85,0±5,7%) детей.

Таблица 6.2 – Степень обеспеченности витамином D в обследованных группах детей исходно

Обеспеченность витамином D	Недостаточность абс., P±m, % (95% ДИ)	Норма абс., P±m, % (95% ДИ)	Дефицит абс., P±m, % (95% ДИ)
Основная группа (n=40)	25 (62,5±7,7%; 95% ДИ = 62,5–7,7%)*	11 (27,5±7,1%; 95% ДИ = 27,5–7,2%)	4 (10,0±4,7%; 95% ДИ = 0,3–19,7%)
Группа сравнения (n=40)	24 (60,0±7,7%; 95% ДИ = 44,1–75,9%)*	11 (27,5±7,1%; 95% ДИ = 27,5–7,2%)	5 (12,5±5,2%; 95% ДИ = 1,8–23,2%)
Группа контроля (n=40)	6 (15,0±5,7%; 95% ДИ = 3,4–26,6%)	34 (85,0±5,7%; 95% ДИ = 73,4–96,6%)	0 (0)

Примечание: * – отличие от группы контроля является статистически значимым $p < 0,05$

Как можно видеть из Таблицы 6.2 между группами не выявлено статистически значимого ($p > 0,05$) уровня отличий по соотношению количества пациентов с различной степенью обеспеченности витамином D.

В свою очередь, среди пациентов основной группы средние значение уровня кальцидиола в сыворотке крови исходно составило $29,7 \pm 9,1$ (95 % ДИ = 27,5 – 31,1) нг/мл, а в группе сравнения – $29,3 \pm 9,0$ (95% ДИ = 27,4–30,9) нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля – $35,7 \pm 8,8$ (95% ДИ = 33,5–37,0) нг/мл (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови в обследованных группах детей исходно

Группа	$\bar{X} \pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Основная группа (n=40)	$29,7 \pm 9,1^*$	27,5	15,8 – 43,0
Группа сравнения (n=40)	$29,3 \pm 9,0^*$	27,1	15,6 – 42,5
Группа контроля (n=40)	$35,7 \pm 8,8$	36,5	18,6 – 43,5

Примечание: * – отличие от группы контроля является статистически значимым $p < 0,05$

Через 6 месяцев на контрольном приеме у всех пациентов был определен уровень кальцидиола в сыворотке крови для оценки эффективности проведенной саплементации водного раствора холекальциферола в рекомендованной дозе в отношении нормализации витаминного статуса у пациентов.

Было установлено, что среди пациентов основной группы статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось количество детей с недостаточностью витамина D в сравнении с исходными показателями. При контрольном визите выявлено 4 ($10,0 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 0,3–19,7%) ребенка с недостаточностью витамина D в основной группе, что не имело статистически значимого ($p > 0,05$) уровня

отличия от группы контроля – 6 ($15,0 \pm 5,7\%$; 95% ДИ = 1,8–23,2%) детей. Нормальный уровень кальцидиола в сыворотке крови при контрольном визите установлен был у 36 ($90,0 \pm 4,8\%$; 95% ДИ 80,3–99,7%) пациентов основной группы, что не имело статистически значимого ($p > 0,05$) уровня отличий от группы контроля – 34 ($85,0 \pm 5,7\%$; 95% ДИ = 73,4–96,6%). Дефицита витамина D среди пациентов основной группы при контрольном визите установлено не было (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Степень обеспеченности витамином D в обследованных группах детей при контрольном визите

Обеспеченность витамином D	Недостаточность абс., $P \pm m$, %	Норма абс., $P \pm m$, %	Дефицит абс., $P \pm m$, %
Основная группа (n=40)	4 ($10,0 \pm 4,7\%$)	36 ($90,0 \pm 4,7\%$)	0 (0)
Группа сравнения (n=40)	26 ($65,0 \pm 7,5\%$)*	10 ($25,0 \pm 6,8\%$)	4 ($10,0 \pm 6,8\%$)
Группа контроля (n=40)	6 ($15,0 \pm 5,7\%$)	34 ($85,0 \pm 5,7\%$)	0 (0)

Примечание: * – отличие от группы контроля и основной группы является статистически значимым $p < 0,05$

В свою очередь, среди пациентов группы сравнения, получавших плацебо, не отмечено достоверных изменений в соотношении обеспеченности витамином D. Так, пациентов с недостаточностью витамина D в группе сравнения было статистически значимо ($p < 0,05$) больше – 26 ($65,0 \pm 7,5\%$; 95% ДИ = 49,6–80,4%) детей, а с нормальным уровнем кальцидиола статистически значимо ($p < 0,001$) меньше – 10 ($25,0 \pm 6,8\%$; 95% ДИ = 11,0–39,0%), относительно группы контроля и основной группы. В группе сравнения зарегистрированы были пациенты с дефицитом витамина D – 4 ($10,0 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 0,3–19,7%).

Среди пациентов основной группы среднее значение уровня кальцидиола в сыворотке крови при контрольном визите составило $45,9 \pm 1,7$ (95 % ДИ = 42,3–49,6) нг/мл, что было статистически значимо больше ($p < 0,01$) относительно соответствующего показателя группы контроля. В свою очередь, в группе сравнения не было установлено достоверных изменений средних значений кальцидиола в сыворотке крови при контрольном визите. Средний показатель кальцидиола в сыворотке крови у пациентов группы сравнения при контрольном визите был статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – $29,0 \pm 1,0$ (95% ДИ = 27,2–30,7) нг/мл, относительно пациентов основной и контрольной групп (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови в обследованных группах детей при контрольном визите

Группа	$\bar{X} \pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Основная группа (n=40)	$45,9 \pm 1,7$	46,4	25,0 – 62,7
Группа сравнения (n=40)	$29,0 \pm 1,0^*$	27,0	15,5 – 42,0
Группа контроля (n=40)	$35,7 \pm 1,3$	36,5	18,6 – 43,5

Примечание: * – отличие от группы контроля и основной группы является статистически значимым $p < 0,05$

Таким образом, на четвертом этапе исследования нами было установлено, что саплементация водного раствора холекальциферола длительностью 6 месяцев в дозировке 2000 МЕ/сутки у детей с ФАБР позволяет, на фоне снижения частоты рецидивирования симптомов расстройства, добиться нормализации показателей обеспеченности витамином D у пациентов.

Исходя из результатов данного этапа работы, можно сделать вывод, что ежедневный прием водного раствора холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки длительностью до 6 месяцев детям старшего школьного возраста с ФАБР,

является эффективным и безопасным методом, который позволяет предотвратить развитие рецидивов функциональной патологии ЖКТ, сопровождающихся болевым синдромом, а также снизить выраженность основных симптомов обострения заболевания на фоне нормализации обеспеченности пациентов витамином D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной проблемой здравоохранения на современном этапе является разработка и осуществление оптимизации оказания помощи детям с различными заболеваниями, среди которых функциональная патология ЖКТ занимает особое место в связи с высокой распространенностью, особенностями клинического течения, отсутствием специфических лабораторных маркеров, позволяющих поставить правильный диагноз в короткие сроки. Одной из наиболее частых причин обращения пациента за медицинской помощью является абдоминальная боль, частота встречаемости которой среди детского населения составляет от 20 до 50%. При этом до 90% случаев причиной абдоминального болевого синдрома в детском возрасте обусловлены функциональными причинами. ФАБР являются наиболее распространенной группой заболеваний пищеварительного тракта. Однако на сегодняшний день отсутствует четкость понимания патогенетических механизмов и диагностических критериев данных заболеваний среди педиатров и детских гастроэнтерологов.

Недостаточное поступление в организм витаминов и минеральных веществ является фактором, значительно снижающим устойчивость ребенка к инфекционным заболеваниям и соматической патологии. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. Сегодня растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные метаболические процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием различных патологических процессов. Коррекция недостаточной обеспеченности детей витамином D является одной из актуальных задач современной медицины.

Начало военных действий в Донбассе весной 2014 года привело к резкому изменению условий жизни детей нашего региона. Многочисленные обстрелы

школ, больниц, детсадов явились мощнейшим стрессовым фактором не только для детского населения, но и для каждого жителя нашей Республики. Влияние внешних негативных факторов, которые принесла война, не могло не отразиться на увеличении распространенности патологии различных органов и систем, а в частности – гастроэнтерологических заболеваний, у детей, проживающих на территории Донбасса, а также привести к снижению их обеспеченности основными микронутриентами.

Цель выполненной работы: повысить эффективность лечения ФАБР у детей на основании изучения ряда патогенетических механизмов данной патологии.

Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы была составлена программа исследования, которая включала четыре последовательных этапа.

На разных этапах исследования было обследовано 230 детей с ФАБР.

Диагноз ФАБР устанавливался пациентам на основании критериев Римского консенсуса IV по диагностике и лечению ФГИР (2016), а также Клинических рекомендаций Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей (2019).

На первом этапе исследования были изучена распространенность ФАБР у детей, проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта, и проведено сравнение полученных данных с довоенными показателями. Всего за период 9 лет было проанализировано 9140 историй болезни и консультативных заключений.

На втором этапе исследования изучена нозологическая структура ФАБР в соответствии с рекомендациями «Римского консенсуса IV» среди пациентов младшего и старшего школьного возрастов, определена распространенность СИБР тонкой кишки и нарушения переваривания ферментируемых углеводов при помощи использования водородного дыхательного теста с нагрузкой соответствующими углеводами. Также была изучена распространенность ПА на

первом году жизни и оценен уровень обеспеченности витамином D детей школьного возраста, страдающих ФАБР.

В соответствии с задачами исследования обследовано 230 детей с ФАБР, которые были разделены на соответствующие группы: I группа – 110 пациентов младшего школьного возраста (7–11 лет), II группа – 120 детей старшего школьного возраста (12–17 лет).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в исследование (наличие клинических признаков ФАБР; младший школьный (7–11 лет) или старший школьный (12–18 лет) возраст; согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании; проживание ребенка на территории Донецкой Народной Республики) и критерии исключения из исследования (несоответствие критериям включения; отказ родителей или законных представителей пациента от участия в исследовании; подтвержденное лабораторным или инструментальным обследованием наличия у ребенка органической патологии желудка и/или двенадцатиперстной кишки, ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит), гастроинтестинальной формы ПА, глистной инвазии, заболеваний поджелудочной железы, целиакии).

На третьем этапе исследования была оценена эффективность использования пробиотика, содержащего *B. infantis* 35624, в комплексном лечении детей с СРК-Д в отношении купирования основных клинических симптомов заболевания и нормализации микробиотического состояния тонкой кишки.

На четвертом этапе исследования была оценена эффективность дополнительного приема водного раствора холекальциферола в снижении частоты и выраженности рецидивов ФАБР, а также в отношении обеспеченности пациентов витамином D.

Результаты исследования.

На первом этапе исследования с целью изучения влияния хронического стресса, обусловленного военным конфликтом, на рост распространенности ФГИР, нами был проделан ретроспективный анализ 9140 историй болезни и консультативных заключений специалистов пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, проведенных за период с 2010 по 2018 годы, которые были обследованы в связи с наличием у них гастроинтестинальной патологией. Все проанализированные медицинские документы были разделены на два временных периода: I (довоенный – 2010-2013 г.г.), за время которого анализировалась медицинская документация пациентов, проживающих на территории Донецкой области, II (военный период – 2014-2018 г.г.) – изучались заключения врачебных консультативных осмотров и историй болезни детей, проживающих на территории Донецкой Народной Республики. Исследований, посвященных данному вопросу, в литературе нам не встречалось, что указывает на актуальность работы.

Из результатов проведенного анализа, обращает внимание резкое снижение обращаемости родителей детей или самих пациентов за помощью к детскому гастроэнтерологу в период начала и активных боевых действий в Донецкой области в 2014-2015 г.г. При этом за период 2017-2018 г.г. отмечено возвращение частоты обращаемости пациентов за помощью к детскому гастроэнтерологу до довоенных показателей.

Проведя анализ долей пациентов, страдающих ФАБР, было установлено резкое их увеличение с периода начала военного конфликта в Донбассе. Так, за проанализированный довоенный период – 2010–2013 годы доля детей в Донецкой области, страдающих ФАБР, которые обратились за консультативной помощью к детскому гастроэнтерологу составила в среднем – $21,0 \pm 0,6\%$. В свою очередь, в годы военного конфликта (2015–2018 годы) доля данных пациентов на территории Донецкой Народной Республики увеличилась в 2 раза и составила в среднем – $42,1 \pm 0,8\%$, что имеет статистически значимый уровень отличий ($p < 0,001$).

Установлено, что среди детей, проживающих на территории, расположенной вблизи к разграничению воюющих сторон и которая часто подвергается артиллерийским обстрелам, доля пациентов с ФАБР является статистически значимо ($p < 0,05$) большей в сравнении с соответствующей долей детей, проживающих в районах, расположенных вдали от непосредственных обстрелов (центральные и восточные районы г. Донецка, а также территория г. Макеевки). При этом наибольшее отличие по данному показателю установлено в 2015 (28,4% и 44,7%) и в 2016 (31,5% и 43,6%) годах, что мы связываем с высокой частотой военных обострений на территории границ Республики, частыми обстрелами нашей территории. В 2017 и 2018 годах данная разница несколько уменьшилась – 35,6% и 44,8%, а также 34,7% и 43,8%, соответственно, что, вероятно, связано с постепенным снижением интенсивности активных боевых действий на территории всей Донецкой Народной Республики.

Таким образом, постоянное воздействие стресса, связанного с началом активного военного конфликта, нарушение характера и режима питания, употребление в пищу продуктов низкого качества, отсутствие возможности приобретения необходимых продуктов и лекарственных средств вследствие экономической блокады Республики можно рассматривать в качестве важнейших факторов, которые привели к резкому увеличению распространенности ФАБР у детей, проживающих на территории Донецкой Народной Республики.

На втором этапе исследования анализ жалоб, предъявляемых обследованными пациентами, и результатов проведенного объективного обследования, указывал на то, что в нозологической структуре ФАБР у детей младшего школьного возраста преобладали пациенты с ФАБ – $57,3 \pm 4,7\%$ (95% ДИ = 47,9–66,7%), что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно доли пациентов с СРК – $20,0 \pm 3,8\%$ (95% ДИ = 12,4–27,6 %) и доли больных с ФД – $18,2 \pm 3,7\%$ (95% ДИ = 10,9–25,5%). В свою очередь,

абдоминальная мигрень была диагностирована лишь у $4,5 \pm 2,0\%$ (95% ДИ = $0,6-8,5\%$) обследованных пациентов младшего школьного возраста.

При пальпации живота болезненность определялась статистически значимо ($p < 0,05$) чаще в околопупочной области – $63,6 \pm 4,6\%$ и в большинстве случаев сочеталась с болезненностью в левой или правой подвздошной областях, а в ряде случаев – с эпигастральной болезненностью. Боль возникала у большинства пациентов в школе или во второй половине дня. Подобные жалобы беспокоили пациентов на протяжении от 2–3-х месяцев до 1,5–2-х лет.

Анализ выраженности болевого синдрома среди пациентов младшего школьного возраста указал на преобладание детей с легкой и умеренной его степенью тяжести боли – $38,2 \pm 4,6\%$ и $40,9 \pm 4,7\%$, соответственно. При изучении частоты возникновения абдоминального болевого синдрома среди пациентов младшего школьного возраста нами было установлено преобладание детей, у которых боль в животе возникала с частотой 1 раз в неделю – $43,6 \pm 4,7\%$ больных. При этом доля детей, у которых боль в животе регистрировалась реже 1 раза в неделю, составила $27,3 \pm 4,2\%$. Появление болей в животе чаще 1 раза в неделю установлено у $18,2 \pm 3,7\%$ пациентов. Ежедневные приступы абдоминальной боли отмечались лишь у $10,9 \pm 3,0\%$ детей.

Среди проявлений диспепсического синдрома у обследованных пациентов данного возрастного периода тошнота регистрировалась у $25,5 \pm 4,2\%$ детей, вздутие живота – у $23,6 \pm 4,1\%$ пациентов. Разжижение и/или учащение стула установлено у $28,2 \pm 4,3\%$ пациентов, запор – у $9,1 \pm 2,7\%$ больных.

Ранее в работах Алленовой Ю.Е. и Печкурова Д.В. в возрастной группе детей от 7 до 10 лет, проживающих в Самарской области, у $76,3\%$ пациентов отмечались приступообразные боли средней интенсивности, у каждого пятого ребенка – ежедневные, у $61,1\%$ – 1-2 раза в неделю, а преобладающей локализацией боли являлся эпигастрий ($56,9\%$) и сочетание эпигастральной локализации и околопупочной ($27,7\%$). Распространенность жалоб, связанных с

метеоризмом составила 43,7%, тошнотой – 46,8%, склонностью к запорам – 23,6%, а к диарее – 11,1% пациентов [213].

Среди обследованных нами пациентов младшего школьного возраста 51 (46,4±4,8%) ребенок ранее неоднократно обследовался педиатрами или детскими гастроэнтерологами. Детям назначались многократные курсы патогенетически необоснованных препаратов: желчегонные – 43,1%, ферментные препараты – 64,7%, энтеросорбенты – 49,0%, энтеросептики – 25,5%, многократные курсы пре- и пробиотиков без учета штаммоспецифичности препарата – 76,4% использование которых не приводило к развитию клинического эффекта.

Таким образом, при анализе нозологической структуры ФАБР среди пациентов младшего школьного возраста было установлено, что среди них имеет место преобладание ФАБ. Характерным для данной возрастной группы пациентов является локализация болей в околопупочной области умеренной или легкой степени тяжести и частотой около 1 раза в неделю.

При анализе жалоб и результатов объективного обследования детей старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, было установлено уменьшение доли больных с ФАБ. Так, доля пациентов с ФАБ в данной возрастной группе уменьшилась в 2,7 раза и составила лишь 20,8±3,7% (95% ДИ 13,5–28,2%), что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно детей младшего школьного возраста. Больных с СРК среди детей старшего школьного возраста выявлено 38,3±4,3% (95% ДИ = 29,5–47,2%), что было статистически значимо ($p < 0,01$) больше относительно соответствующей доли пациентов младшего школьного возраста. Доля больных, страдающих ФД, среди детей старшего школьного возраста составила 33,3±4,3% (95% ДИ = 24,8–41,9%) пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,01$) больше относительно соответствующей доли пациентов младшего школьного возраста. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение с возрастом количества пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД – 20,8±3,7% (95% ДИ = 13,5–28,2%). Доля детей с абдоминальной мигренью в данной возрастной группе достоверно не

увеличилась, была также статистически значимо ($p < 0,05$) самой минимальной и составила $7,5 \pm 2,4\%$ (95% ДИ = 2,7–12,3%).

С возрастом установлено резкое уменьшение доли детей с болезненностью локализованной в околопупочной области – $20,8 \pm 3,7\%$ (статистически значимое ($p < 0,001$) снижение относительно детей младшего школьного возраста), и, соответственно, статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение доли пациентов с эпигастральной локализацией абдоминального болевого синдрома – $37,5 \pm 4,4\%$ больных. Также отмечен рост количества пациентов с болезненностью в местах проекции слепой и сигмовидной кишки – $37,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$) и $34,2 \pm 4,3\%$ детей, соответственно.

По интенсивности абдоминального болевого синдрома среди пациентов старшего школьного возраста отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение доли детей с сильными болями в животе, в сравнении с соответствующей долей пациентов младшего школьного возраста – $40,0 \pm 4,5\%$ детей. Также отмечен двукратный прирост пациентов с очень сильным болевым синдромом – $10,0 \pm 2,7\%$.

Среди больных старшего школьного возраста было установлено нарастание частоты возникновения абдоминального болевого синдрома: ежедневные боли в животе отмечались у $28,3 \pm 4,1\%$ детей (статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) относительно пациентов младшего школьного возраста), а чаще 1 раза в неделю возникновение данных жалоб выявлено у $40,8 \pm 4,5\%$ больных (статистически значимое увеличение – $p < 0,001$). При этом еженедельные приступы абдоминального болевого синдрома установлены у $21,7 \pm 3,8\%$ детей (статистически значимое снижение – $p < 0,001$, относительно детей младшего школьного возраста), а больных, у которых боль в животе регистрировалась реже 1 раза в неделю, было лишь $9,2 \pm 2,6\%$ (статистически значимое снижение – $p < 0,001$).

Среди сопутствующих гастроинтестинальных симптомов установлено увеличение в 1,5 раза доли пациентов с диареей – $44,2 \pm 4,5\%$, что было

статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно детей младшего школьного возраста. При этом увеличения доли пациентов с запором не было установлено – $10,8 \pm 2,8\%$. Также выявлено двукратное статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение доли пациентов с метеоризмом – $50,8 \pm 4,6\%$. Тошнота регистрировалась у $21,7 \pm 3,8\%$ детей.

Ранее в работах Алленовой Ю.Е. и Печкурова Д.В. было установлено, что в возрастной группе детей 11-17 лет, проживающих в Самарской области, особенностями болевого синдрома является нарастание частоты (у 88,2% боли более 1 раза в неделю и чаще) и интенсивности (у 85,2% умеренные и сильные). Эпигастральная локализация болей отмечалась у 63,9–72,0% детей данной возрастной группы.

Среди обследованных нами пациентов старшего школьного возраста 68 (56,7%) детей неоднократно ранее обращались за помощью к специалисту. Изучая назначения лечащих врачей, было установлено патогенетически необоснованное применение ряда гастроэнтерологических препаратов: желчегонные – 41,2%, ферментные препараты – 54,4%, энтеросептики – 36,5%, энтеросорбенты – 55,9%, курсы различных пре- и пробиотиков без учета штаммоспецифичности – 73,5% пациентов.

Таким образом, среди пациентов старшего школьного возраста отмечается резкое уменьшение доли пациентов, имеющих ФАБ, и увеличение доли больных с ФД либо СРК. При этом нередко имеет место сочетание симптомов данных заболеваний. Для пациентов старшего школьного возраста абдоминальный болевой синдром характеризуется умеренной или тяжелой степенью тяжести с локализацией в эпигастрии в сочетании с левой или правой подвздошной областями, характеризующийся частотой возникновения чаще одного раза в неделю или ежедневными приступами. Изменение характера абдоминального болевого синдрома ассоциировано с учащением нарушений стула в сторону диареи и нарастанием частоты жалоб, связанных со вздутием живота, что

указывает в большей степени на кишечную локализацию патологического процесса.

В дальнейшем нами впервые была изучена распространенность СИБР тонкой кишки у детей младшего школьного возраста с ФАБР. Среди данной группы пациентов микробиотический дисбаланс в тонкой кишке был диагностирован у 42 ($38,2 \pm 4,7\%$ (95% ДИ = 29,0–47,4%)) больных. При этом доля детей с СИБР в тонкой кишке среди пациентов младшего школьного возраста, страдающих СРК, была статистически значимо ($p < 0,05$) наибольшей – $68,2 \pm 10,2$ (95% ДИ = 47,0–89,3%) относительно детей, страдающих другими ФАБР. В свою очередь, доля пациентов с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки среди пациентов с ФАБ составила $34,9 \pm 6,1\%$ (95% ДИ = 22,8–47,0%), а среди больных с ФД – $20,0 \pm 9,2\%$ (95% ДИ = 0,8–39,2%). При этом было установлено, что среди пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД – у $83,3 \pm 16,7\%$ (95% ДИ = 40,5–98,5%) детей был диагностирован СИБР тонкой кишки.

Среди пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, наличие СИБР тонкой кишки было установлено у 55 ($45,3 \pm 4,6\%$ (95% ДИ = 36,8–54,9 %)) детей данной возрастной группы. Доля больных с СИБР тонкой кишки среди пациентов с СРК была также статистически значимо ($p < 0,05$) наибольшей – $76,1 \pm 6,3\%$ (95% ДИ = 63,3–88,9%) относительно детей, страдающих другими ФАБР. Данная распространенность микробиотического дисбаланса тонкой кишки среди пациентов старшего школьного возраста с СРК-Д, проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта, была ранее также обнаружена в работах Вьюниченко Ю.С. и Налетова А.В. [214].

Доля детей с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки среди пациентов с ФАБ составила $40,0 \pm 10,0\%$ (95% ДИ = 19,4–60,6%), а среди больных с ФД – $22,5 \pm 6,7\%$ (95% ДИ = 9,0–36,0%). Среди пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД практически у всех – у $92,0 \pm 5,5\%$ (95% ДИ = 80,6–99,0%) детей был диагностирован дисбиоз тонкой кишки.

Таким образом, установлено, что у детей школьного возраста развитие ФАБР ассоциировано с наличием СИБР тонкой кишки. Доля пациентов с СИБР тонкой кишки является наибольшей среди больных с СРК и сочетанием симптомов ФД и СРК как среди детей младшего, так и старшего школьного возраста, что указывает на важную роль дисбиотических процессов в кишечнике в патогенезе формирования данных функциональных расстройств ЖКТ.

Нарушение усвоения лактозы среди пациентов младшего школьного возраста, страдающих ФАБР, установлено у 37 ($35,2 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 25,9–44,5%) детей. При этом клинические проявления непереносимости лактозы были выявлены у 32 ($30,1 \pm 4,5\%$) пациентов. Нарушение усвоения лактозы отмечалось у $40,9 \pm 10,7\%$ (95% ДИ = 18,6–63,2%) детей, страдающих СРК, при ФАБ – у $36,5 \pm 6,1\%$ (95% ДИ = 24,3–48,7%), а при ФД – у $25,0 \pm 9,9\%$ (95% ДИ = 4,2–45,8%) больных.

Среди пациентов старшего школьного возраста с ФАБР отмечалось увеличение доли детей с нарушением переваривания лактозы – 53 ($47,7 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 38,3–57,2%) ребенка. При этом также установлено увеличение количества пациентов в данной возрастной группе, имеющих клинические проявления непереносимости лактозы – 45 ($40,5 \pm 4,7\%$) детей. Нарушение переваривания лактозы диагностировано у $60,9 \pm 7,3\%$ (95% ДИ 46,2–75,5%) пациентов с СРК, у $40,0 \pm 10,0\%$ (95% ДИ = 19,4–60,6%) больных ФАБ, а при ФД – у $37,5 \pm 7,8\%$ (95% ДИ = 21,8–53,2%).

Нарушение ферментации фруктозы было установлено у 34 ($32,4 \pm 4,6\%$; 95% ДИ = 23,3–41,5%) детей младшего школьного возраста, страдающих ФАБР: у $36,4 \pm 10,5\%$ (95% ДИ = 14,5–58,2%) детей с СРК, у $25,0 \pm 9,9\%$ (95% ДИ = 4,2–45,8%) пациентов с ФД, а при ФАБ – у $33,3 \pm 6,0\%$ (95% ДИ = 21,4–45,3%) больных.

Нарушение переваривания фруктозы выявлено у 47 ($42,3 \pm 4,7\%$; 95% ДИ 33,3–51,7%) пациентов старшего школьного возраста. При этом данное нарушение несколько чаще регистрировалось среди пациентов с преобладанием

расстройств кишечника: у $54,3 \pm 7,4\%$ (95% ДИ = 39,4–69,3%) детей с симптомами СРК, при ФАБ – у $40,0 \pm 10,0\%$ (95% ДИ = 19,4–60,6%), а при ФД – у $30,0 \pm 7,3\%$ (95% ДИ = 15,2–44,8%) больных.

Среди пациентов младшего школьного возраста с разными ФАБР нарушение ферментации сорбита было установлено у 36 ($34,3 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 25,1–43,5%) детей: у $36,4 \pm 10,5\%$ (95% ДИ = 14,5–58,2%) больных с СРК, при ФД – у $30,0 \pm 10,5\%$ (95% ДИ = 8,0–52,0%), а при ФАБ – у $34,9 \pm 6,1\%$ (95% ДИ = 22,8–47,0%) больных. При этом клинические проявления непереносимости фруктозы и сорбита регистрировались у 32 ($30,5 \pm 4,5\%$) детей младшего школьного возраста с ФАБР.

Среди детей старшего школьного возраста с ФАБР нарушение переваривания сорбита выявлено у 50 ($45,0 \pm 4,7\%$; 95% ДИ = 35,6–54,4%) пациентов. Нарушение ферментации данного полиола регистрировалось чаще у больных с расстройством кишечника – у $56,5 \pm 7,4\%$ (95% ДИ = 41,6–71,4%) детей с СРК, а при ФАБ – у $44,0 \pm 10,1\%$ (95% ДИ = 23,1–64,9%), относительно пациентов с расстройством гастродуоденальной области – у $32,5 \pm 7,5\%$ (95% ДИ = 17,3–47,7%) больных с ФД. При этом клинические проявления непереносимости фруктозы и/или сорбита регистрировались нами у 44 ($39,6 \pm 4,6\%$) пациентов с ФАБР данного возрастного периода.

Таким образом, нарушение переваривания таких ферментируемых углеводов, как лактоза, фруктоза, сорбит встречается у 32,4–47,7% детей школьного возраста с различными ФАБР. При этом по мере взросления пациентов и изменения клинической симптоматики, отмечается тенденция к увеличению распространенности мальабсорбции углеводов: с 32,4–35,3% – у детей младшего школьного возраста до 42,3–47,7% – у пациентов старшего школьного возраста. Среди ФАБР наиболее часто нарушение всасывания различных углеводов встречается при СРК – у 36,4–40,9% детей младшего школьного возраста, а у пациентов старшего школьного возраста достигает 56,5–60,9%. При этом среди пациентов старшего школьного возраста нарушение

пищеварения ферментируемых углеводов регистрируется несколько чаще у детей с превалированием расстройства кишечника (СРК, ФАБ) относительно больных с расстройством гастродуоденальной области (ФД). В ряде случаев нарушение ферментации углеводов может протекать относительно латентно без четкой связи манифестации либо усиления клинических гастроинтестинальных симптомов при употреблении в пищу соответствующих углеводов.

Нами был впервые проведен анализ анамнестических данных у пациентов младшего школьного возраста, страдающих различными ФАБР, который позволил установить наличие клинических проявлений, связанных с ПА, на первом году жизни у большинства обследованных – 76 ($69,1 \pm 4,4\%$; 95% ДИ = 60,3–77,9%) детей, что было статистически значимо ($p < 0,001$) чаще относительно группы здоровых детей – 9 ($22,5 \pm 6,7\%$; 95% ДИ = 8,9–36,0%).

Среди пациентов основной группы наиболее часто имели место проявления аллергии, связанные с развитием гастроинтестинальных симптомов – 57 ($51,8 \pm 4,8\%$; 95% ДИ = 42,3–61,3%) детей, которые у 18 ($16,4 \pm 3,5\%$; 95% ДИ = 9,3–23,3%) больных сочетались с кожными проявлениями аллергии. Изолированные кожные проявления ПА отмечались на первом году жизни у 19 ($17,3 \pm 3,6\%$; 95% ДИ = 10,1–24,4%) обследованных.

У всех пациентов с ПА в анамнезе можно было выявить сведения, указывающие на наличие у них аллергии на белки коровьего молока. У 21 ($19,1 \pm 3,8\%$; 95% ДИ = 11,6–26,6%) обследованного ребенка были выявлены сведения, указывающие на наличие у них ПА к куриному яйцу, у 7 ($6,3 \pm 2,3\%$; 95% ДИ 1,7–11,0%) детей отмечалась взаимосвязь появления симптомов с употреблением в пищу рыбы, а у 17 ($15,5 \pm 3,5\%$; 95% ДИ = 8,6–22,3%) – различных фруктов и/или овощей.

Таким образом, для пациентов, страдающих ФАБР, характерным является наличие ПА на первом году их жизни. В качестве основного аллергена необходимо рассматривать белки коровьего молока, а главными проявлениями ПА являются гастроинтестинальные ее симптомы.

Анализ обеспеченности витамином D детей школьного возраста, страдающих ФАБР, показал преобладание пациентов со сниженным уровнем данного микронутриента. Так, доля больных с недостаточностью витамина D среди пациентов младшего школьного возраста составила $58,3 \pm 6,4\%$ (95% ДИ = 45,5–71,2%), что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно долей пациентов с нормальной концентрацией – $31,7 \pm 6,0\%$ (95% ДИ = 19,5–43,8%) или дефицитом витамина D – $10,0 \pm 3,9\%$ (95% ДИ = 2,2 – 17,8 %) детей в сыворотке крови в данной возрастной группе. В свою очередь, в соответствующей группе контроля преобладали дети с нормальной обеспеченностью витамином D – $77,5 \pm 6,7\%$ (95% ДИ = 64,0–91,0%), $p < 0,001$. При этом среднее значение концентрации кальцидиола в сыворотке крови среди пациентов младшего школьного возраста составило $29,4 \pm 1,0$ нг/мл, что было статистически значимо ниже относительно данного показателя в группе контроля 1 – $34,9 \pm 1,3$ нг/мл.

Установлено, что доля больных с недостаточностью витамина D среди пациентов старшего школьного возраста составила $61,2 \pm 5,5\%$ (95% ДИ = 50,3–72,2%), что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно долей пациентов с нормальной концентрацией микронутриента – $27,5 \pm 5,0\%$ (95% ДИ = 17,5–37,5%) больных или дефицитом данного витамина – $11,3 \pm 3,6\%$ (95% ДИ = 4,2–18,3%) пациентов. В соответствующей группе контроля также преобладали дети с нормальной обеспеченностью витамином D – $85,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 73,4–96,6%), $p < 0,001$. При этом среднее значение концентрации кальцидиола в сыворотке крови среди пациентов старшего школьного возраста составило $29,5 \pm 1,0$ нг/мл, что было статистически значимо ниже относительно данного показателя в группе контроля 2 – $35,7 \pm 1,3$ нг/мл.

Таким образом, для детей школьного возраста, страдающих ФАБР, характерным является наличие низкой обеспеченности витамином D. При этом данный дисбаланс в равной степени характерен как для пациентов младшего школьного возраста, так и для детей старшего школьного возраста.

На третьем этапе исследования 80 пациентам с СРК-Д было проведено комплексное лечение функционального расстройства в течение одного месяца с использованием диеты low-FODMAP, тримебутина малеата, комплексного фитопрепарата STW5, а также смектита диоктраэдрического (1 месяц). Детям основной группы в дополнение к указанному лечению был назначен пробиотик, содержащий в своем составе *B. bifidum*. Пациентам группы сравнения был назначен пробиотик, содержащий штамм *B. infantis 35624*.

Переносимость назначенных схем лечения в обеих группах была хорошей – побочных эффектов, которые бы заставили пациента прекратить испытание не было зафиксировано.

В обеих группах на фоне лечения была выявлена положительная динамика основных клинических симптомов расстройства. Однако были установлены значительные отличия в эффективности проводимой терапии между группами в зависимости от использованного пробиотического штамма.

На фоне одномесячного курса проведенной терапии исчезновение абдоминального болевого синдрома через месяц лечения произошло у $92,5 \pm 4,2\%$ (95% ДИ = 84,0–99,8%) детей основной группы, а у $7,5 \pm 4,2\%$ пациентов сохранялся болевой синдром легкой степени. В то время, как в группе сравнения доля пациентов с отсутствием абдоминальной боли была статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей – $72,5 \pm 7,1\%$ (95% ДИ = 58,0–86,9%) детей. У $15,0 \pm 5,6\%$ пациентов группы сравнения сохранялся абдоминальный болевой синдром легкой степени тяжести, а у $12,5 \pm 5,2\%$ – умеренной степени.

Среди пациентов, которые при контрольном визите не предъявляли жалоб на наличие боли в животе, исчезновение абдоминального болевого синдрома в основной группе произошло в среднем на $16,6 \pm 0,7$ сутки. В свою очередь, исчезновение данного синдрома в группе сравнения произошло статистически значимо позже ($p < 0,01$) – на $19,9 \pm 0,9$ сутки.

При контрольном визите периодические проявления диареи в основной группе сохранялись у $10,0 \pm 4,7\%$ детей, а в группе сравнения доля данных

больных была статистически значимо ($p < 0,05$) большей и составила $32,5 \pm 7,4\%$ пациентов. Жалобы на периодическое вздутие живота при контрольном визите в группе сравнения отмечали $25,0 \pm 6,8\%$ детей, а в основной группе пациентов с явлениями метеоризма было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – $5,0 \pm 3,4\%$. На фоне одномесячной комплексной терапии после лечения в основной группе лишь $2,5 \pm 2,4\%$ детей предъявляли жалобы на периодическую тошноту, а в группе сравнения у $12,5 \pm 5,2\%$ пациентов отмечался данный симптом.

Таким образом, использование пробиотического штамма *B. infantis 35624* в комплексном лечении СРК-Д у пациентов старшего школьного возраста показало свою эффективность в сравнении с применением традиционного пробиотического штамма в устранении основных клинических проявлений расстройства.

Исходно СИБР тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у $73,8 \pm 4,9\%$ детей с СРК-Д, включенных в данный этап исследования. На фоне проводимого лечения через один месяц при контрольном визите СИБР тонкой кишки был установлен у $40,0 \pm 7,7\%$ (95% ДИ = 24,1–55,9%) пациентов группы сравнения. В основной группе таких пациентов было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – $10,0 \pm 4,7\%$ (95% ДИ = 0,2–19,7%) детей.

Таким образом, включение пробиотического штамма *B. infantis 35624* в комплексную терапию СРК-Д у детей старшего школьного возраста позволяет устранить СИБР тонкой кишки у достоверно большего количества пациентов в сравнении с применением традиционного пробиотического штамма. Использование пробиотического штамма *B. infantis 35624* в комплексной терапии СРК-Д у детей старшего школьного возраста является эффективным и безопасным методом нормализации не только основных клинических симптомов заболевания, но и устранения микробиотического дисбаланса кишечника.

На четвертом этапе исследования была оценена эффективность саплементации водного раствора холекальциферола в отношении снижения частоты рецидивов основных симптомов ФАБР и нормализации обеспеченности пациентов витамином D.

С этой целью 80 пациентов старшего школьного возраста, страдающих ФАБР, были разделены на 2 клинические группы по 40 человек в каждой (основная группа и группа сравнения). Группу контроля составили 30 детей аналогичного возраста.

Пациентам основной группы и группы сравнения перед включением в данный этап исследования был проведен курс комплексного лечения длительностью один месяц для купирования основных симптомов заболевания. Пациентам основной группы была назначена саплементация холекальциферола, которая заключалась в приеме его водного раствора в дозировке 2000 МЕ/сутки ежедневно в утренние часы курсом 6 месяцев. Пациентам группы сравнения дополнительная саплементация холекальциферола не проводилась. Дети данной группы получали плацебо.

При контрольном визите через 6 месяцев от начала наблюдения был проведен опрос пациентов в отношении оценки частоты возникновения основных симптомов расстройства, которые возникали у пациентов за анализируемый период.

В основной группе рецидив ФАБР был отмечен у $30,0 \pm 7,2\%$; 95% ДИ = 15,0–44,8% детей, что было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) относительно пациентов группы сравнения – $75,0 \pm 6,8\%$; 95% ДИ = 61,0–89,0% больных. При оценке частоты рецидивов симптомов ФАБР было установлено, что детей, у которых обострение расстройства за период наблюдения отмечалось 1–3 раза в основной группе было $22,5 \pm 6,6\%$, а в группе сравнения – $32,5 \pm 7,4\%$. С частотой симптомов 4–6 раз в основной группе было $7,5 \pm 4,2\%$ пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше относительно детей с таким количеством рецидивов в группе сравнения – $30,0 \pm 7,2\%$. Более 6 рецидивов за период наблюдения не было установлено ни у одного ребенка основной группы.

При этом детей с количеством рецидивов 7–10 раз за 6 месяцев в группе сравнения было $12,5 \pm 5,2\%$.

Среди основных симптомов, характеризующих обострение заболевания, у пациентов основной группы абдоминальная боль отмечалась у $20,0 \pm 6,3\%$ детей, у $10,0 \pm 4,7\%$ – тошнота, а у $15,0 \pm 5,6\%$ – вздутие живота. У $15,0 \pm 5,6\%$ пациентов рецидив абдоминального болевого синдрома сочетался с диареей. Среди основных симптомов, характеризующих обострение заболевания, в группе сравнения было установлено, что абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов, у которых был рецидив расстройства – $75,0 \pm 6,8\%$ детей, что является статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно основной группы. Изменение характера стула выявлено у $40,0 \pm 7,7\%$ детей группы сравнения: запор – у $7,5 \pm 4,2\%$, диарея – у $32,5 \pm 7,4\%$ пациентов. Вздутие и распирающие животы регистрировали у $37,5 \pm 7,7\%$ детей группы сравнения, а тошнота – у $20,0 \pm 6,3\%$. Все симптомы у пациентов группы сравнения регистрировали статистически значимо ($p < 0,05$) чаще относительно детей основной группы.

Через 6 месяцев на контрольном приеме у всех пациентов был определен уровень кальцидиола в сыворотке крови для оценки эффективности проведенной схемы саплементации водного раствора холекальциферола в отношении нормализации витаминного статуса у пациентов.

Установлено, что среди пациентов основной группы статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось количество детей с недостаточностью витамина D в сравнении с исходными показателями. При контрольном визите выявлено $10,0 \pm 4,7\%$ (95% ДИ = 0,3–19,7%) детей с недостаточностью витамина D в основной группе, что не имело статистически значимого ($p > 0,05$) уровня отличия от группы контроля – $15,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 1,8–23,2%). Нормальный уровень кальцидиола в сыворотке крови при контрольном визите установлен был у $90,0 \pm 4,8\%$ (95% ДИ 80,3–99,7%) пациентов основной группы, что не имело статистически значимого ($p > 0,05$) уровня отличий от группы контроля –

85,0±5,7% (95% ДИ = 73,4–96,6%) детей. Дефицита витамина D среди пациентов основной группы при контрольном визите установлено не было.

В свою очередь, среди пациентов группы сравнения, получавших плацебо, не отмечено достоверных изменений в соотношении степеней обеспеченности витамином D. Так, пациентов с недостаточностью витамина D в группе сравнения было статистически значимо ($p < 0,05$) больше – 65,0±7,5% (95% ДИ = 49,6–80,4%) детей, а с нормальным уровнем кальцидиола статистически значимо ($p < 0,001$) меньше – 25,0±6,8% (95% ДИ = 11,0–39,0%), относительно группы контроля и основной группы. В группе сравнения дефицит витамина D был зарегистрирован у 10,0±4,7% (95% ДИ = 0,3–19,7%).

Среди пациентов основной группы среднее значение уровня кальцидиола в сыворотке крови при контрольном визите составило 45,9±1,7 нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,01$) относительно соответствующих показателей в группе контроля – 35,7±1,3 нг/мл. Средний показатель кальцидиола в сыворотке крови у пациентов группы сравнения при контрольном визите был статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – 29,0±1,0 нг/мл, относительно пациентов основной и контрольной групп.

Исходя из результатов данного этапа работы, можно сделать вывод, что ежедневный прием водного раствора холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки длительностью до 6 месяцев детям старшего школьного возраста с ФАБР, является эффективным и безопасным методом, который позволяет предотвратить развитие рецидивов расстройств, сопровождающихся болевым синдромом, снизить выраженность основных клинических симптомов обострения заболевания на фоне нормализации обеспеченности пациентов школьного возраста витамином D.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с СРК, находившийся на лечении в КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка».

Мальчик И. 13 лет, проживающий в Киевском районе г. Донецка, поступил в клинику с жалобами на боль в животе, разжижение стула, метеоризм.

Из анамнеза заболевания установлено, что вышеуказанные жалобы появились у ребенка 6 месяцев назад. Родители связывают начало заболевания со стрессом – артиллерийский обстрел улицы, где проживал ребенок, попадание снаряда в соседский дом. Исходно болевой синдром беспокоил ребенка не чаще 1 раза в неделю, но со временем его частота увеличилась до 2-3 раз в сутки.

С вышеуказанными жалобами родители обратились за помощью к педиатру – выставлен диагноз: «функциональное нарушение кишечника», рекомендован прием ферментных препаратов («Мезим-форте»), энтеросорбентов (активированный уголь), пробиотиков («Аципол»), которые ребенок принимал в течение двух недель, однако положительного эффекта не отмечалось. Пациенту назначено УЗИ органов брюшной полости – внутренние органы в пределах возрастной нормы, выраженный метеоризм.

Ребенок от первой беременности. Роды срочные, кесарево сечение. Масса тела при рождении 3500 г. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3 месяцев. На первом году жизни у ребенка отмечались колики до 5-6 месяцев жизни, обильные срыгивания, запор – отсутствие самостоятельного стула до трех суток. С трех месяцев – на искусственном вскармливании кисломолочными смесями на основе коровьего молока. Родителями по рекомендации педиатра был проведен анализ определения полиморфизма С/Т-13910 гена лактазы. Результат анализа – генотип «С/Т». Ребенку был выставлен диагноз «лактазная недостаточность». Рекомендовано исключение из рациона питания цельного молока, переход на использование низколактозных смесей. Значительного эффекта не было.

Профилактический прием витамина D ребенку проводился лишь на первом году жизни.

При объективном осмотре на момент поступления: состояние средней степени тяжести. Ребенок астенического телосложения, пониженного питания. Вес – 35 кг. Рост – 157 см. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Видимые

слизистые розовые. Над легкими ясный легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные. Выслушивается короткий систолический шум на верхушке сердца. Живот несколько вздут, симметричен. При пальпации отмечается умеренная болезненность в левой и правой подвздошных областях. По аналоговой шкале боли – абдоминальный болевой синдром умеренной степени тяжести. Частота его возникновения – 2-3 раза в неделю. Печень не выступает из под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул до 3 раз в сутки – V–VI тип по БШФК, светло-желтого цвета. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

Результаты обследования. В общем анализе крови норма.

В общем анализе мочи норма.

Биохимический анализ крови: глюкоза, общий белок, билирубин общий, прямой, трансаминазы, амилаза, кальций – в норме.

Копроцитограмма: слизь, непереваренная клетчатка – большое кол-во.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови снижен – 21 нг/мл (снижен).

УЗИ: деформация желчного пузыря, метеоризм.

Водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой – выраженный СИБР тонкой кишки.

Водородный дыхательный тест с нагрузкой лактозой – нарушение всасывания лактозы.

Водородный дыхательный тест с нагрузкой фруктозой – нарушение всасывания фруктозы.

Водородный дыхательный тест с нагрузкой сорбитом – нарушение всасывания сорбита.

Диагноз. Синдром раздраженного кишечника с диареей. Деформация желчного пузыря. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Дисфункция желчевыводящих путей.

Была назначена терапия:

- диета low-FODMAP – 1 месяц,
- тримебутина малеат по 100 мг 3 раза в день перед приемом пищи на 1 месяц;
- комплексный фитопрепарат STW5 по 15 капель 3 раза в день на 1 месяц;
- смектит диоктаэдрический по 1 пакетик 2 раза в день через 1,5-2 часа после приема пищи – 10 дней;
- пробиотик, содержащий *B. infantis* 35624, по 1 капсуле в сутки – 1 месяц.

На фоне проводимой терапии в состоянии ребенка отмечается положительная динамика. Через неделю стул нормализовался, болевой синдром и вздутие живота уменьшились, а к концу второй недели – исчезли.

При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой через месяц от начала терапии – СИБР тонкой кишки не определяется.

С целью нормализации обеспеченности витамином D и снижения частоты рецидивов основных клинических симптомов ФАБР ребенку была назначена саплементация водного раствора холекальциферола по 2000 МЕ/сутки курсом 6 месяцев.

При катамнестическом исследовании через месяц после завершения курса терапии на фоне нарушения диеты (употребление в пищу двух апельсинов) у ребенка отмечалось появление болей в животе и трехкратный жидкий стул. Симптомы купировались самостоятельно. В дальнейшем рецидивов симптомов не отмечалось.

Через полгода при контрольном исследовании уровень кальцидиола в сыворотке крови в норме (38 нг/мл).

Данный пример отражает основные особенности, характерные для детей, страдающих ФАБР, которые были установлены в нашем исследовании:

- анамнестические данные – воздействие стрессового фактора (обстрелы района проживания), неправильно выставленный диагноз участковым педиатром и, соответственно, необоснованно назначенное лечение, на первом году жизни – проявления пищевой аллергии к белкам коровьего молока с ошибками ведения ребенка в данный возрастной период;
- главные клинические симптомы заболевания – абдоминальный болевой синдром с локализацией в нижних отделах живота, метеоризм, разжижение стула;
- результаты лабораторно-инструментального обследования – низкий уровень кальцидиола в сыворотке крови, СИБР тонкой кишки, мальабсорбция фруктозы, сорбита, лактозы;
- эффективное использование патогенетически обоснованного лечения СРК-Д с включением пробиотического штамма – *B. infantis 35624*, в отношении купирования основных симптомов расстройства и устранения СИБР тонкой кишки;
- положительный эффект от саплементации водного раствора холекальциферола по 2000 МЕ/сутки курсом 6 месяцев в отношении нормализации уровня витамина D и снижении частоты рецидива основных симптомов ФАБР.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной педиатрии – повышение эффективности лечения функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей на основании изучения ряда патогенетических механизмов данной патологии.

1. Начало военных действий в Донбассе привело к двукратному статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению распространенности ФАБР среди пациентов школьного возраста в структуре патологии пищеварительного тракта с $21,0 \pm 0,6\%$ в довоенный период до $42,1 \pm 0,8\%$.

2. Наиболее частой формой ФАБР у детей младшего школьного возраста является функциональная абдоминальная боль – $57,3 \pm 4,7\%$ (95% ДИ = $47,9–66,7\%$), а особенностями абдоминального болевого синдрома среди пациентов данного возраста являются еженедельные ($43,6 \pm 4,7\%$) приступы легкой ($38,2 \pm 4,6\%$) или умеренной ($40,9 \pm 4,7\%$) тяжести с локализацией в околопупочной области ($63,6 \pm 4,6\%$) в сочетании с тошнотой ($25,5 \pm 4,2\%$), метеоризмом ($23,6 \pm 4,1\%$) и диареей ($28,2 \pm 4,3\%$). Среди пациентов старшего школьного возраста отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение доли больных с ФАБ – $20,8 \pm 3,7\%$ (95% ДИ $13,5–28,2\%$) и статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение детей с СРК – $38,3 \pm 4,3\%$ (95% ДИ = $29,5–47,2\%$) ($p < 0,01$) и ФД – $33,3 \pm 4,3\%$ (95% ДИ = $24,8–41,9\%$), а особенностями болевого абдоминального синдрома является его учащение до ежедневных – $28,3 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$) либо несколько раз в неделю – $40,8 \pm 4,5\%$ ($p < 0,001$) приступов с локализацией в эпигастральной – $37,5 \pm 4,4\%$, левой подвздошной – $34,2 \pm 4,3\%$ или правой подвздошной – $37,5 \pm 4,4\%$ областях умеренной ($36,7 \pm 4,4\%$) или сильной ($40,0 \pm 4,5\%$) интенсивности с увеличением частоты возникновения

сопутствующей дисфункции кишечника в виде диареи – у $44,2 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$) и метеоризма – у $50,8 \pm 4,6\%$ детей ($p < 0,001$).

3. Для детей, страдающих ФАБР, характерно развитие СИБР тонкой кишки – у $38,2 \pm 4,7\%$ (95% ДИ = 29,0–47,4%) детей младшего школьного возраста и у $45,3 \pm 4,6\%$ (95% ДИ = 36,8–54,9 %) пациентов старшего школьного возраста. Доля детей с СИБР тонкой кишки среди пациентов с СРК является статистически значимо ($p < 0,05$) наибольшей как в младшем – $68,2 \pm 10,2$ (95% ДИ = 47,0–89,3%), так и в старшем – $76,1 \pm 6,3\%$ (95% ДИ = 63,3–88,9%) школьном возрасте относительно детей, страдающих другими ФАБР. При этом ФАБР протекает с нарушением переваривания ферментируемых углеводов: лактозы – $35,3 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 25,9–44,5%) и $47,7 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 38,3–57,2%), фруктозы – $32,4 \pm 4,6\%$ (95% ДИ 23,3–41,5%) и $42,3 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 33,3–51,7%), сорбита – $34,3 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 25,1–43,5%) и $45,0 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 35,6–54,4%) у пациентов младшего и старшего школьного возраста, соответственно. Для детей с ФАБР характерно наличие ПА на белки коровьего молока на первом году жизни – $69,1 \pm 4,4\%$ (95% ДИ = 60,3–77,9%) ($p < 0,001$ – относительно здоровых детей), а основными клиническими проявлениями ПА являются гастроинтестинальные симптомы – $51,8 \pm 4,8\%$ (95% ДИ = 42,3–61,3%) пациентов.

4. Применение пробиотического штамма *B. infantis* 35624 в комплексной терапии СРК-Д у детей старшего школьного возраста позволяет устранить абдоминальный болевой синдром у достоверно ($p < 0,05$) большего количества пациентов – $92,5 \pm 4,2\%$ в сравнении с больными, получающими дополнительно в лечении, традиционный пробиотик – $72,5 \pm 7,1\%$. При этом купирование клинических симптомов происходит на фоне достоверного ($p < 0,05$) уменьшения распространенности СИБР тонкой кишки – у $40,0 \pm 7,7\%$ и $10,0 \pm 4,7\%$ детей, соответственно.

5. Для детей, страдающих ФАБР, характерна недостаточная обеспеченность витамином D, которая встречается статистически значимо ($p < 0,05$) чаще – у $58,3 \pm 6,4\%$ (95% ДИ = 45,5–71,2%) пациентов младшего и у $61,2 \pm 5,5\%$ (95% ДИ = 50,3–72,2%) пациентов старшего школьного возраста относительно здоровых детей соответствующего возраста – $22,5 \pm 6,7\%$ (95% ДИ = 9,0–36,0%) и $15,0 \pm 5,7\%$ (95% ДИ = 3,4–26,6%), соответственно. Дополнительный прием водного раствора холекальциферола по разработанной нами схеме – 2000 МЕ/сутки курсом до 6 месяцев у детей старшего школьного возраста позволяет статистически значимо ($p < 0,01$) снизить частоту и выраженность рецидивов ФАБР у $70,0 \pm 7,2\%$ детей в сравнении с группой, которой не проводилась саплементация холекальциферола – 10 ($40,0 \pm 7,7\%$) пациентов, при этом статистически значимо ($p < 0,001$) повысив нормальный уровень обеспеченности витамином D – у $90,0 \pm 4,8\%$ и $25,0 \pm 6,8\%$ детей, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике ФАБР в первую очередь надо основываться на тщательном изучении жалоб, анамнеза, данных объективного обследования при исключении «симптомов тревоги» с использованием лабораторного и инструментального обследования, а для улучшения диагностики ФАБР необходимо учитывать возрастные особенности их семиотики: локализацию и выраженность абдоминального болевого синдрома, характеристику сопутствующих диспепсических симптомов, проявлений дисфункции кишечника. При наличии функциональных расстройств ЖКТ, ассоциированных с абдоминальной болью, у детей школьного возраста их целесообразно классифицировать в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей.

2. Детям школьного возраста, страдающим ФАБР, рекомендовано определение уровня кальцидиола в сыворотке крови для оценки их обеспеченности витамином D.

3. Для комплексного лечения СРК-Д у детей школьного возраста с применением диеты low-FODMAP, препарата тримебутина малеат, фитопрепарата STW5 и смектита диоктаэдрического целесообразно использование пробиотического штамма *B. infantis* 35624 курсом до одного месяца, что позволяет в более короткие сроки купировать основные симптомы расстройства, а также устранить микробиотический дисбаланс тонкой кишки.

4. С целью профилактики рецидивов основных клинических симптомов ФАБР у детей старшего школьного возраста рекомендован дополнительный прием водного раствора холекальциферола по схеме 2000 МЕ/сутки курсом до 6 месяцев, что позволяет снизить частоту рецидивов ФГИР, а также нормализовать показатели обеспеченности витамином D у пациентов.

СПИСОК СОРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БШФК – Бристольская шкала формы кала

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАБ – функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений

ФАБР – функциональные абдоминальные болевые расстройства

ФГИР – функциональные гастроинтестинальные расстройства

ФД – функциональная диспепсия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / под общ. ред. С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. – 536 с.
2. Tack, J. What's new in Rome IV? / J. Tack, D. A. Drossman // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2017. – Vol. 29, № 9. – P. e13053.
3. Печкуров, Д. В. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели / Д. В. Печкуров, Ю. Е. Аллентова, А. В. Тяжева // *Вопросы детской диетологии.* – 2015. – № 13 (2). – С. 11–16.
4. Печкуров, Д. В. Функциональная диспепсия у подростков: особенности этиологии, преморбидного фона, комплексный подход к лечению / Д. В. Печкуров, А. А. Романова // *Альманах клинической медицины.* – 2017. – № 45 (1). – С. 48-55.
5. Abdominal pain in children develops with age and increases with psychosocial factors / M. P. Jones, Å. Faresjö, A. Beath [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 360-367e1.
6. Comparison of child abuse history in patients with and without functional abdominal pain: a case-control study / S. M Hashemi, P. Yousefichaijan, B. Salehi [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 258.
7. Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders / B. Güven, F. Gülerman, E. Akyüz, G. Aydın // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 24-27.
8. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей и подростков: патогенетическая сущность, инновационные подходы к терапии. Взгляд педиатра, психолога и клинического фармаколога (клиническая лекция) / Г. В. Бекетова, Г. П. Мозговая, Н. В. Бездетко // *Педиатрия. Восточная Европа.* – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 94-108.

9. Long-term outcome of children with recurrent abdominal pain / B. Rawlley, D. Shah, M. Narang, M. Pandey // *Indian Pediatr.* – 2020. – Vol. 57, № 5. – P. 465-466.
10. Функциональные гастроэнтерологические расстройства в контексте Римских критериев IV: диагностика и лечение : монография / А. В. Налетов [и др.]. – Донецк : Ноулидж, 2017. – 212 с. 3 автора
11. Налетов, А. В. Диагностика и лечение функциональных гастронестинальных расстройств у детей в свете рекомендаций Римских критериев IV / А. В. Налетов, Д. И. Масюта. – Донецк : Ноулидж, 2017. – 92 с.
12. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV) : методическое пособие для врачей / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров. – Москва : Ремдер, 2016. – 140 с.
13. Epidemiology of functional abdominal pain disorders and functional defecation disorders in adolescents in Curacao / J. Zeevenhooven, H. S. van der Heijden, N. M. Devanarayana [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2020. – Vol. 70, № 4. – P. e71-e76.
14. Алленова, Ю. Е. Особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, у детей младших возрастных групп / Ю. Е. Алленова, Д. В. Печкуров, Р. Т. Галева // *Практическая медицина. Педиатрия.* – 2014. – № 9 (85). – С. 113–117.
15. Llanos-Chea, A. Utility of diagnostic tests in children with functional abdominal pain disorders / A. Llanos-Chea, M. Saps // *Gastroenterol. Hepatol (N Y).* – 2019. – Vol. 15, № 8. – P. 414-422.
16. Щербак, В. А. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей / В. А. Щербак, Н. М. Щербак // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2014. – № 1. – С. 123–131.
17. Ахмедов, В. А. Перспективы использования биомаркеров в диагностике синдрома раздраженного кишечника / В. А. Ахмедов, А. К. Саргсян, О. В. Гаус // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2020. – Т. 175, № 3. – С. 94–101.

18. Налетов, А. В. Оценка качества жизни детей с синдромом раздраженного кишечника, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе / А. В. Налетов, Ю. С. Вьюниченко, И. В. Коктышев // Университетская клиника. – 2018. – № 2(27). – С. 12-16.

19. The effects of the Rome IV Criteria on pediatric gastrointestinal practice / D. F. Vaaleman, C. Di Lorenzo, M. A. Benninga, M. Saps // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 21.

20. Трухан, Д. И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: перспективы использования лечебной минеральной воды / Д. И. Трухан // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 70-76.

21. Bowel disorders / B. E. Lacy, F. Mearin, L. Chang [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1393-1407.

22. Functional disorders: children and adolescents / J. S. Hyams, C. Di Lorenzo, M. Saps [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1456 – 1468e2.

23. Shcherbak, V. A. The prevalence of Helicobacter pylori infection in children with the syndrome of dyspepsia in the Trans-Baikal Territory / V. A. Shcherbak // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2017. – Vol. 64, suppl. 1. – P. 570.

24. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 17–19 марта 2020 г. / под общ. ред. С. В. Бельмера и Л. И. Ильенко. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2020. – 304 с.

25. Secretin effects on gastric functions, hormones and symptoms in functional dyspepsia and health: randomized crossover trial / J. Brandler, L. J. Miller, X. J. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2020. – Vol. 318, № 4. – P. G635-G645.

26. «Индекс висцеральной чувствительности» у больных СРК разного возраста / М. Г. Мнацаканян, А. П. Погромов, О. В. Тащян, К. Ю. Колосова //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 174, № 2. – С. 65-70.

27. Налетов, А. В. Современное представление о функциональной диспепсии в свете Римских критериев IV / А. В. Налетов // Университетская клиника. – 2017. – Т. 1, № 4(25). – С. 153-159.

28. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника / А. Н. Казюлин, Д. Т. Дичева, И. С. Русс [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 75-78.

29. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев, Ю. С. Сенина // Актуальные вопросы ведомственной медицины. – М., 2012. – С. 83–88.

30. Lovell, R. M. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis / R. M. Lovell, A. C. Ford // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 712–721.

31. Velasco-Benítez, C. A. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children after a non-severe dengue episode without warning signs / C. A. Velasco-Benítez, C. J. Ortiz-Rivera // Biomedica. – 2019. – Vol. 39, supl. 2. – P. 93-100.

32. Loo, E. X. L. Association between Irritable Bowel Syndrome and Allergic Diseases: To Make a Case for Aeroallergen / E. X. L. Loo, Y. Wang, K. T. H. Siah // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 181, № 1. – P. 31-42.

33. Шептулин, А. А. Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания? / А. А. Шептулин, К. Э. Виноградская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 43-48.

34. Ковалева, А. Л. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / А. Л. Ковалева, Е. А. Полуэктова, О.

С. Шифрин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 52-59.

35. Ивашкин, В. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты / В. Т. Ивашкин, О. Ю. Зольникова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 68-76.

36. Functional constipation masked as irritable bowel syndrome / M. Tosto, P. D'Andrea, I. Salamone [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 86.

37. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial / E. Johannesson, M. Simrén, H. Strid [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 5. – P. 915-922.

38. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders / E. J. Irvine, J. Tack, M. D. Crowell [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1469-1480.

39. Налетов, А. В. Использование диеты low-FODMAP – важный этап терапии детей с синдромом раздраженного кишечника / А. В. Налетов, Ю. С. Вьюниченко // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 94-98.

40. Налетов, А. В. Эффективность использования диеты low-FODMAP в коррекции микробиотического дисбаланса тонкой кишки у детей при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи / А. В. Налетов, Ю. С. Вьюниченко, Н. П. Гуз // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 13-15 марта 2018 г., Москва. – Москва, 2018. – С. 184-186.

41. Налетов, А. В. Диетотерапия в лечении синдрома раздраженного кишечника у детей / А. В. Налетов, Ю. С. Вьюниченко // Проблемные вопросы педагогики и медицины : сб. науч. тр. памяти профессора Е. М. Витебского. – Донецк, 2018. – Вып. XIII. – С. 277-278.

42. Использование диеты low-FODMAP в коррекции синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи / Н. П. Гуз, А. В. Налетов, Ю.

С. Вьюниченко, Е. С. Головкина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 63.

43. Iacovou, M. Adapting the low FODMAP diet to special populations: infants and children / M. Iacovou // J. Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 43-45.

44. Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge / L. Pensabene, S. Salvatore, R. Turco [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 642-656.

45. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial / S. R. Cox, J. O. Lindsay, S. Fromentin [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 176-188.

46. Fisher, K. Elimination of fermentable carbohydrates to reduce gastrointestinal symptoms in pediatric patients with irritable bowel syndrome: a narrative review / K. Fisher, D. Hutcheon, J. Ziegler // Nutr. Clin. Pract. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 231-245.

47. Devanarayana, N. M. Irritable bowel syndrome in children: current knowledge, challenges and opportunities / N. M. Devanarayana, S. Rajindrajith // World J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, № 21. – P. 2211-2235.

48. Ивашкин, В. Т. Сочетание синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, Е. А. Полуэктова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 4. – С. 75-81.

49. Talley, N. J. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: what can epidemiology tell us about etiology? / N. J. Talley, G. Holtmann // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 12, № 7. – P. 633-635.

50. Маев, И. В. Синдром раздраженного кишечника : пособие для врачей / И. В. Маев, С. В. Черемушкин. – М. : Форте принт, 2012. – 52 с. : ил. – (Практическая гастроэнтерология).

51. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Е. К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 76-93.

52. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome / R. W. Chapman, V. Stanghellini, M. Geraint, M. Halphen // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1508-1515.

53. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (результаты наблюдательного исследования) / В. Т. Ивашкин, Е. А. Полуэктова, Д. В. Рейхарт [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 7-14.

54. Staller, K. Refractory constipation: what is the clinician to do? / K. Staller // J. Clin. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 52, № 6. – P. 490-501.

55. Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial / R. J. Shulman, E. B. Hollister, K. Cain [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 15, № 5. – P. 712-719.

56. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation / A. C. Ford, P. Moayyedi, B. E. Lacy [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109, suppl. 1. – P. s2-s26.

57. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Е. К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 2 – С. 92-101.

58. Alammari, N. Irritable Bowel Syndrome: what treatments really work / N. Alammari, E. Stein // *Med. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 103, № 1. – P. 137-152.
59. Comparison of the efficacy of buspirone and placebo in childhood functional abdominal pain: a randomized clinical trial / N. Badihian, O. Yaghini, S. Badihian [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 5. – P. 756-765.
60. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children / R. M. Kline, J. J. Kline, J. Di Palma, G. J. Barbero // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138, № 1. – P. 125-128.
61. Efficacy and safety of peppermint oil in a randomized, double-blind trial of patients with Irritable Bowel Syndrome / Z. Z. R. M. Weerts, A. A. M. Masclee, B. J. M. Witteman [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 123-136.
62. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / F. Y. Chang, C. L. Lu, C. Y. Chen, J. C. Luo // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 2266-2272.
63. Lavö, B. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study / B. Lavö, M. Stenstam, A. L. Nielsen // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1987. – Vol. 130. – P. 77-80.
64. Efskind, P. S. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome / P. S. Efskind, T. Bernklev, M. H. Vatn // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31, № 5. – P. 463-468.
65. Sebastián Domingo, J. J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults / J. J. Sebastián Domingo // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 417-429.
66. Hod, K. Probiotics in functional bowel disorders / K. Hod, Y. Ringel // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 89-97.
67. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies / E. Distrutti, L. Monaldi, P. Ricci, S. Fiorucci // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 2219-2241.

68. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, E. M. Quigley, B. E. Lacy [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – P. 1547-1561.

69. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies / B. K. Rodiño-Janeiro, M. Vicario, C. Alonso-Cotner [et al.] // *Adv. Ther.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 289-310.

70. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: a pilot randomized clinical trial / C. Cremon, S. Guglielmetti, G. Gargari [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 604-613.

71. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients / L. Bonfrate, D. M. Di Palo, G. Celano [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. e13201.

72. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. Bonfrate L, Di Palo DM, Celano G, Albert A, Vitellio P, De Angelis M, Gobbetti M, Portincasa P. *Eur J Clin Invest.* 2020 Mar;50(3):e13201.
Повтор по 3 71

73. Efficacy and safety of New Lactobacilli Probiotics for unconstipated Irritable Bowel Syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. H. Oh, Y. S. Jang, D. Kang [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 2887.

74. Impact of a probiotic product on bowel habits and microbial profile in participants with functional constipation: a randomized controlled trial / C. J. Martoni, M. Evans, C. T. Chow [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 435-446.

75. Catto-Smith, A. G. Abdominal migraine and cyclical vomiting / A. G. Catto-Smith, R. Ranuh // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 254-258.

76. Sperber, A. D. Review article: the functional abdominal pain syndrome / A. D. Sperber, D. A. Drossman // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 514–524.
77. Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders / D. Yacob, C. Di Lorenzo, J. A. Bridge [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, № 3. – P. 767-770.
78. Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents: comparison between Rome II and Rome III criteria / N. M. Devanarayana, C. Adhikari, W. Pannala [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 34-39.
79. Santucci, N. R. New advances in the treatment of paediatric functional abdominal pain disorders / N. R. Santucci, M. Saps, M. A. van Tilburg // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 316-328.
80. Pain neuroscience education for children with functional abdominal pain disorders: a randomized comparative pilot study / R. Pas, E. Rheel, S. Van Oosterwijck [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1797.
81. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders / M. Saps, N. Youssef, A. Miranda [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137, № 4. – P. 1261-1269.
82. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents / R. J. Bahar, B. S. Collins, B. Steinmetz, M. E. Ament // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152, № 5. – P. 685-689.
83. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial / H. Roohafza, Z. Pourmoghaddas, H. Saneian, A. Gholamrezaei // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2014. – Vol. 26, № 11. – P. 1642-1650.
84. Налетов, А. В. Особенности функционального состояния тонкой кишки у детей с синдромом раздраженного кишечника, проживающих в Донбассе / А. В. Налетов, Ю. С. Вьюниченко, О. Г. Горшков // *Университетская клиника.* – 2018. – № 3 (28). – С. 36-39.

85. Трухан, Д. И. Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника / Д. И. Трухан, В. В. Голошубина, Д. С. Иванова // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 110-116.

86. Drossman, D. A. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction / D. A. Drossman, W. L. Hasler // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1257-1261.

87. Пробиотики и их место в современном мире / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова, С. В. Полюшкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 24-35.

88. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 76-89.

89. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics / J. Gerritsen, H. Smidt, G. T. Rijkers, W. M. de Vos // Genes Nutr. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 209-240.

90. Using compositional principal component analysis to describe children's gut microbiota in relation to diet and body composition / C. Leong, J. J. Haszard, A. M. Heath, G. W. Tannock [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2020. – Vol. 111, № 1. – P. 70-78.

91. Bull, M. J. Part 2. Treatment for chronic gastrointestinal disease and gut dysbiosis / M. J. Bull, N. T. Plummer // Integr. Med (Encinitas). – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 25-33.

92. Charbonneau, D. Fecal excretion of Bifidobacterium infantis 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with

encapsulated probiotic / D. Charbonneau, R. D. Gibb, E. M. Quigley // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 201-211.

93. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance / J. McCarthy, L. O'Mahony, L. O'Callaghan [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, № 7. – P. 975-980.

94. Jobin, C. The I kappa B/NF-kappa B system: a key determinant of mucosal inflammation and protection / C. Jobin, R. B. Sartor // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 3. – P. C451-C462.

95. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans / L. O'Mahony, L. O'Callaghan, J. McCarthy [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 4. – P. G839-845.

96. *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells / P. Konieczna, D. Groeger, M. Ziegler [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 354-366.

97. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles / L. O'Mahony, J. McCarthy, P. Kelly [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, № 3. – P. 541-551.

98. McFarland, L. V. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome / L. V. McFarland, S. Dublin // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 17. – P. 2650-2661.

99. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome / P. J. Whorwell, L. Altringer, J. Morel [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, № 7. – P. 1581-1590.

100. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome / G. Aragon, D. B. Graham, M. Borum, D. B. Doman // *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 39-44.

101. Johnson, A. C. Effects of *Bifidobacterium infantis* 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat / A. C. Johnson, B. Greenwood-Van Meerveld, J. McRorie // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, № 11. – P. 3179-3186.
102. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat / D. P. McKernan, P. Fitzgerald, T. G. Dinan, J. F. Cryan // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 1029-1035.
103. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut / D. Groeger, L. O'Mahony, E. F. Murphy [et al.] // *Gut Microbes.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 325-339.
104. Genome analysis and characterisation of the exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624TM / F. Altmann, P. Kosma, A. O'Callaghan [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0162983.
105. Exopolysaccharide from *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624 modulates murine allergic airway responses / E. Schiavi, S. Plattner, N. Rodriguez-Perez [et al.] // *Benef. Microbes.* – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 761-773.
106. Ringel-Kulka, T. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the benefit of the probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in non-patients with symptoms of abdominal discomfort and bloating / T. Ringel-Kulka, J. McRorie, Y. Ringel // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, № 1. – P. 145-151.
107. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis / F. Yuan, H. Ni, C. V. Asche [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 7. – P. 1191-1197.
108. *Bifidobacterium infantis* 35624 and other probiotics in the management of irritable bowel syndrome. Strain specificity, symptoms, and mechanisms / A. P. Allen, G. Clarke, J. F. Cryan [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 7. – P. 1349-1351.
109. Effect of *Bifidobacterium infantis* 35624 (align) on the lactulose breath test for small intestinal bacterial overgrowth / K. Kumar, M. Saadi, F. V. Ramsey [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 989-995.

110. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России. – Москва : ПедиатрЪ, 2017. – 152 с.

111. Ревякина, В. А. Оценка витаминного статуса у детей пищевой аллергией / В. А. Ревякина, Е. Д. Кувшинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 159-160.

112. Макарова, С. Г. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 562-572.

113. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные факты о витамине D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 26-31.

114. Kamboj, P. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward / P. Kamboj, S. Dwivedi, G. S. Toteja // Indian J. Med. Res. – 2018. – Vol. 148, № 5. – P. 548-556.

115. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges / R. Antonucci, C. Locci, M. G. Clemente [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 247-260.

116. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, В. А. Курьянинова [и др.] // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2019. – № 1. – С. 21-28.

117. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.) / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 30-34.

118. Wimalawansa, S. J. Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? / S. J. Wimalawansa, M. S. Razzaque, N. M. Al-Daghri // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 180. – P. 4-14.

119. Bae, Y. J. Vitamin D and calcium in the human breast milk / Y. J. Bae, J. Kratzsch // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 39-45.

120. Майданник, В. Г. Рахит у детей. Современные аспекты / В. Г. Майданник. – Киев, 2006. – 114 с.

121. Квашнина, Л. В. Особенности калькулезного гомеостаза в детской школе / Л. В. Квашнина // *Здоровье ребенка.* – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 99-106.

122. Rubio-López, N. Calcium intake and nutritional adequacy in Spanish children: the ANIVA study / N. Rubio-López, A. Llopis-González, M. Morales-Suárez-Varela // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. E170.

123. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. А. Соловьева [и др.] // *Практическая медицина.* – 2017. – № 5 (106). – С. 28-31.

124. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin / A. Mousa, S. K. Abell, S. Shorakae [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2017. – Vol. 61, № 11.

125. Ekmekcioglu, C. 25-hydroxyvitamin D status and risk for colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / C. Ekmekcioglu, D. Haluza, M. Kundi // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 127.

126. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update / A. Rusińska, P. Płudowski, M. Walczak [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 246.

127. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial / P. Lemieux, S. J. Weisnagel, A. Z. Caron [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 181, № 3. – P. 287-299.

128. Variable genomic and metabolomic responses to varying dose of vitamin D supplementation / A. Shirvani, T. A. Kalajian, A. Song [et al.] // *Anticancer Res.* – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 535-543.

129. Национальная программа "Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции" (обзор основных положений документа) / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, В. А. Курьянинова [и др.] // *Медицинский оппонент.* – 2018. – № 1. – С. 30-37.

130. Vitamin D levels in a pediatric population of a primary care centre: a public health problem? / J. M. Fernández Bustillo, A. Fernández Pombo, R. Gómez Bahamonde [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 801.

131. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries / D. E. Roth, S. A. Abrams, J. Aloia [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1430, № 1. – P. 44-79.

132. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in the US population (2011-2012) / N. R. Parva, S. Tadepalli, P. Singh [et al.] // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. e2741.

133. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M. F. Holick, W. B. Grant [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.

134. Роль питания в обеспечении витамином D / Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева, Н. Г. Звонкова [и др.] // *Практическая медицина.* – 2017. – № 5 (106). – С. 14-17.

135. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153-165.

136. Do all infants need vitamin D supplementation? / A. C. F. Almeida, F. J. A. de Paula, J. P. Monteiro [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195368.

137. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial / E. Hornsby, P. E. Pfeffer, N. Laranjo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, № 1. – P. 269-278.

138. Mazzoleni, S. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500IU/day in north Italian children (DINOS study) / S. Mazzoleni, G. Magni, D. Toderini // *Ital. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 18.

139. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии / Л. Я. Климов, И. Н. Захарова, Л. М. Абрамская [и др.] // *Практическая медицина*. – 2017. – № 5 (106). – С. 59-64.

140. Плудовский, П. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы / П. Плудовский, И. Н. Захарова, Л. Я. Климов // *Педиатрия. Consilium Medicum (прил.)*. – 2017. – № 3. – С. 10-17.

141. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования Родничок-2) / И. Н. Захарова, О. А. Громова, Л. Я. Климов [и др.] // *Медицинский совет*. – 2018. – № 2. – С. 32-41.

142. Marwaha, R. K. Interventions for prevention and control of epidemic of vitamin D deficiency / R. K. Marwaha, A. Dabas // *Indian J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 86, № 6. – P. 532-537.

143. Dietary reference values for vitamin D // *EFSA Journal*. – 2016. – Vol. 14, № 10. – P. 4547.

144. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов ; Дедов И. И., Мельниченко Г. А. – Москва, 2015. – 75 с.

145. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С. В. Мальцев, Э. М. Шакирова, Л. З. Сафина [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32–37.
146. Scragg, R. K. R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study / R. K. R. Scragg // J. Endocrinol. Invest. – 2019. – Vol. 42, № 12. – P. 1391-1399.
147. Scragg, R. J. The Vitamin D Assessment (ViDA) study – Design and main finding / R. J. Scragg // Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2020. – Vol. 198. – P. 105562.
148. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis / M. Bakhshaei, M. Sharifian, F. Esmatinia [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2019. – Vol. 276, № 10. – P. 2797-2801.
149. Prenatal dietary supplements influence the infant airway microbiota in a randomized factorial clinical trial / M. H. Hjelmsø, S. A. Shah, J. Thorsen [et al.] // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 426.
150. Сердюкова, О. А. Оценка иммунного статуса пациентов с атопическим дерматитом / О. А. Сердюкова, М. Г. Шитикова // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 62-65.
151. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children / P. Di Filippo, A. Scaparrotta, D. Rapino [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 166, № 2. – P. 91-96.
152. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / С. В. Долбня, В. А. Курьянинова, Л. М. Абрамская [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – № 4. – С. 24-34
153. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis / C. Yu, B. Fedoric, P. H. Anderson [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 41-46.
154. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease / D. Ganmaa, B. Uyanga, X. Zhou [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 4. – P. 359-368.

155. Захарова, И. Н. «Солнечные пули» иммунитета: витамин D и ЧБД / И. Н. Захарова, О. А. Быкова // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2019. – № 1. – С. 57-63.

156. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, А. Н. Касьянова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 171-179.

157. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine / V. Rai, N. E. Dietz, M. F. Dilisio [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 203.

158. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis / A. R. Martineau, D. A. Jolliffe, L. Greenberg [et al.] // Health. Technol. Assess. – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 1–44.

159. Jat, K. R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies / K. R. Jat // Trop. Doct. – 2017. – Vol. 47, № 1. – P. 77-84.

160. The effect of various doses of oral Vitamin D(3) supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study / N. Charoenngam, A. Shirvani, T. A. Kalajian [et al.] // Anticancer Res. – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 551-556.

161. Effect of vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial / N. Naderpoor, A. Mousa, L. Fernanda Gomez Arango [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 2888.

162. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, С. В. Мальцев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 66-73.

163. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – Москва : ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.

164. Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, С. В. Долбня [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 16-26.

165. Verkaik-Kloosterman, J. Vitamin D concentrations in fortified foods and dietary supplements intended for infants: implications for vitamin D intake / J. Verkaik-Kloosterman, S. M. Seves, M. C. Ocké // Food. Chem. – 2017. – Vol. 221. – P. 629-635.

166. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy / J. H. Baek, Y. H. Shin, I. H. Chung [et al.] // J. Pediatr. – 2014. – Vol. 165, № 4. – P. 849-854.

167. Налетов, А. В. Роль витамина D в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей / А. В. Налетов, Т. И. Шапченко, Д. А. Карпенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 74-80.

168. Налетов, А. В. Эффективность использования витамина D в лечении детей с аллергией к белкам коровьего молока / А. В. Налетов, Т. И. Шапченко, И. В. Коктышев // Университетская клиника. – 2019. – № 3 (32). – С. 40-42.

169. Налетов, А. В. Эффективность использования витамина D в формировании пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией / А. В. Налетов, Т. И. Шапченко, Д. И. Масюта // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 25-29.

170. Вахлова, И. В. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста / И. В. Вахлова, Н. А. Зюзева // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 31-36.

171. Neonatal vitamin D and childhood brain tumor risk / P. Bhatti, D. R. Doody, R. Mckean-Cowdin [et al.] // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 10. – P. 2481-2485.

172. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes / A. Mutlu, G. Y. Mutlu, E. Ozsu [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 179-183.
173. Vitamin D nutritional status and the risk for cardiovascular disease / M. Liu, X. Li, R. Sun [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 1189-1193.
174. Yin, K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D. K. Agrawal // *J. Inflamm. Res.* – 2014. – Vol. 7. – P. 69-87.
175. Weydert, J. A. Vitamin D in children's health / J. A. Weydert // *Children (Basel)*. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 208-226.
176. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники / А. Ю. Полуэктова, Е. Ю. Мартынова, И. Р. Фатхутдинов [и др.] // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 11-17.
177. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases / I. Krela-Kazmierczak, A. Szymczak, L. Lykowska-Szuber [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 1028-1032.
178. Витамин D и аутоиммунные заболевания / Е. А. Потрохова, Н. В. Соболюк, С. В. Бочанцев, В. П. Гапоненко // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 26-32.
179. Bruce, D. Vitamin D and inflammatory bowel disease / D. Bruce, M. T. Cantorna. – 2011. – Chapter 96. – P. 1879-1889.
180. Cantorna, M. T. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system / M. T. Cantorna // *Proc. Nutr. Soc.* – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 286-289.
181. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer / S. Meeker, A. Seamons, L. Maggio-Price, J. Paik // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 933-948.
182. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial / A. Sharifi, H. Vahedi, S. Nedjat [et al.] // *APMIS.* – 2019. – Vol. 127, № 10. – P. 681-687.

183. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer / M. Raman, A. N. Milestone, J. R. Walters [et al.] // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 49-62.

184. Association between reduced plasma 25-hydroxyvitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases / A. N. Ananthakrishnan, S. C. Cheng, T. Cai [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, № 5. – P. 821-827.

185. Турбина, М. В. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника / М. В. Турбина, Е. А. Белоусова // *Фарматека.* – 2012. – № 20. – С. 84-88.

186. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией / Л. Я. Климов, Л. М. Абрамская, М. В. Стоян [и др.] // *Медицинский совет.* – 2017. – № 1. – С. 149-154.

187. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / R. Del Pinto, D. Pietropaoli, A. K. Chandar [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 11. – P. 2708-2717.

188. Caviezel, D. High prevalence of vitamin D Deficiency among Patients with inflammatory bowel disease / D. Caviezel, S. Maissen, J. H. Niess // *Inflamm. Intest. Dis.* – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. 200-210.

189. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting / T. N. Suibhne, G. Cox, M. Healy [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 182-188.

190. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis / J. Gubatan, S. Mitsuhashi, T. Zenlea [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 240-246.

191. Vitamin D deficiency associated with disease activity in patients with inflammatory bowel diseases / M. Torki, A. Gholamrezaei, L. Mirbagher [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 10. – P. 3085-3091.

192. Maintenance of optimal vitamin D status in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing two regimens / H. M. Pappa, P. D. Mitchell, H. Jiang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 9. – P. 3408-3417.

193. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study / N. Narula, M. Cooray, R. Anglin [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2017. – Vol. 62, № 2. – P. 448-455.

194. Plasmatic vitamin D levels in celiac children related to: Mucosal atrophy, age, weight and seasonality / A. De Rosa, M. Letizia, V. Pellino [et al.] // *Dig. Liv. Dis.* – 2013. – Vol. 45, suppl. 4. – P. e288-e289.

195. Vitamin D3 supplementation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: the effects on symptoms improvement, serum corticotropin-releasing hormone, and interleukin-6 – a randomized clinical trial / M. Khalighi Sikaroudi, M. Mokhtare, L. Janani [et al.] // *Complement Med. Res.* – 2020. – Mar 23. – P. 1-8.

196. Vitamin D deficiency and unclear abdominal pain in patients from low- and middle-income countries / M. Doulberis, A. Papaefthymiou, J. Kountouras [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16, № 23. – P. 4607.

197. Chronic functional constipation is strongly linked to vitamin D deficiency / A. Panarese, F. Pesce, P. Porcelli [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, № 14. – P. 1729-1740.

198. Association of serum vitamin D concentration with clinical symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome / A. Abbasnezhad, R. Amani, A. Hasanvand [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 327-333.

199. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial / D. El Amrousy, S. Hassan, H. El Ashry [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 109-114.

200. Khayyat, Y. Vitamin D deficiency in patients with irritable bowel syndrome: does it exist? / Y. Khayyat, S. Attar // *Oman Med. J.* – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 115-118.

201. Soy isoflavones and cholecalciferol reduce inflammation, and gut permeability, without any effect on antioxidant capacity in irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial / M. Jalili, H. Vahedi, H. Poustchi, A. Hekmatdoost // Clin. Nutr. ESPEN. – 2019. – Vol. 34. – P. 50-54.

202. Vitamin D3 induced decrease in IL-17 and malondialdehyde, and increase in IL-10 and total antioxidant capacity levels in patients with irritable bowel syndrome / R. Amani, A. Abbasnezhad, E. Hajiani [et al.] // Iran J. Immunol. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 186-196.

203. Nwosu, B. U. Vitamin D status in pediatric irritable bowel syndrome / B. U. Nwosu, L. Maranda, N. Candela // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172183.

204. The Effect of vitamin D supplementation on its metabolism and the vitamin D metabolite ratio / V. Francic, S. R. Ursem, N. F. Dirks [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 2539.

205. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям с синдромом раздраженного кишечника : утвержден приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 927 от 22.05.2019. – URL : <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhdanii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-medicinskoj-pomoshchi-detyam-s>.

206. 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.

207. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2 / С.В. Бельмер, Г.В. Волынец, А.В. Горелов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65 (5). – С. 100–111.

208. Ледоховски, М. Водородные дыхательные тесты / М. Ледоховски. – Иннсбрук : Akademie, 2008. – 59 с.

209. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

210. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа 2003. – 144 с.

211. Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69-76.

212. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — Москва : Практическая медицина, 2011. — 480 с. : ил.

213. Алентова, Ю. Е. Семиотика и факторы риска функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп : автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н./ Ю. Е. Алентова. – Самара, 2017. – 25 с.

214. Вьюниченко, Ю. С. Диетотерапия и пути ее оптимизации в лечении синдрома раздраженного кишечника у детей : автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. / Ю. С. Вьюниченко. – Донецк, 2018. – 21 с.