

И.Н. Захарова, И.В. Бережная, С.В. Шишкина.

Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность?

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Сведения об авторах:

Захарова Ирина Николаевна – профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Бережная Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, окружной детский гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, доцент кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Шишкина Светлана Вячеславовна - кандидат медицинских наук, врач педиатр, гастроэнтеролог, ООО «Хавен» Клинический госпиталь Лапино, ДКДЦ.

Резюме: Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются распространенной проблемой у детей. Римские критерии IV (2016), посвященные проблеме запора и дисфункции билиарного тракта у детей, разработаны в соответствии с возрастом и определены буквенным кодом. В данной статье приведены данные о соответствии Римских критериев IV и МКБ-10 при сочетанной проблеме запоров и дисфункции билиарного тракта у детей. При длительном течении хронических запоров закономерно развитие патологии вышележащих отделов ЖКТ, обусловленной повышением внутриполостного давления на фоне нарушений моторики толстой кишки (хронического запора). В России, согласно результатам проведенного исследования с применением специально разработанного опросника, хроническим запором страдают в среднем 54% детей в разных возрастных группах, то есть практически каждый второй ребенок. В исследованиях показано, что у детей с хроническим запором частота дисфункции билиарного тракта составляет от 42,3 до 100% случаев. По данным опроса, проведенного нами среди педиатров, показано, что у четверти врачей есть трудности постановки диагноза, а 41% педиатров испытывают трудности в назначении терапии стойких запоров у детей, особенно в сочетании моторно-тоническими нарушениями функции толстой кишки у детей с дисфункцией билиарного тракта. В исследовании приняли участие 201 детей в возрасте от 6 до 15 лет (96 мальчиков и 114 девочек). У детей этой группы, помимо болевого синдрома, на фоне хронического запора и дисфункции билиарного тракта, выявлено нарушение клеточного энергообмена в виде снижения уровня внутриклеточного антиоксидантного фермента каталазы и антиоксидантной активности плазмы (АОП), что свидетельствует о декомпенсации антиоксидантной защиты в период обострения дисфункциональных нарушений билиарного тракта у детей. Выявленные изменения обосновывают необходимость выбора препарата, обладающего гепатопротекторным, желчегонным и антиоксидантным действием. Использование растительного препарата на основе экстракта свежих листьев артишока полевого (Хофитол®, «Майоли Спиндлер», Франция) показало купирование болевого синдрома уже к 14 дню лечения у 92% пациентов (в группе сравнения 75%), тошноты у 74% детей, запоров у 88% (в группе сравнения – у 50% больных). Важным является факт

обнаружения повышенного уровня α -токоферола и значительно сниженного содержания каталазы, что показывает необходимость выбора препарата с избирательной антиоксидантной активностью, но без влияния на уровень α -токоферола. Включение в комплексную терапию исследуемых пациентов растительного препарата на основе экстракта свежих листьев артишока полевого (Хофитол®) ускорило купирование клинических симптомов функциональных расстройств билиарного тракта и снизило частоту запоров у детей в 4 раза по сравнению с группой контроля, без значимого влияния на уровень α -токоферола.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, дети, функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), Римские критерии IV, Хофитол®, α -токоферол, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, запор.

Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей самыми распространенными являются запоры. Согласно эпидемиологическим данным, которые были опубликованы за последние десятилетия, в разных странах мира частота запора у детей составляет от 0,7 до 39%, а в некоторых странах более 60% [1, 2, 3]. В России, по результатам проведенного исследования с применением специально разработанного опросника, запором страдают в среднем 54% детей в разных возрастных группах, то есть практически каждый 2й ребенок [4]. Проведенный нами опрос педиатров г. Москвы показал, что у четверти врачей есть трудности при постановке диагноза, а 41% педиатров испытывает затруднения при назначении терапии по поводу стойких хронических запоров у детей, особенно при сочетании моторно-тонических нарушений функции толстой кишки с дисфункцией билиарного тракта. Вопросы тактики терапии, особенно в группе детей с сопутствующими расстройствами билиарного тракта рассмотрены в данной статье.

В соответствии с предложенными в 2016 году Римскими критериями IV функциональные нарушения ЖКТ в настоящее время называют функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР), что указывает не только на моторно-тонические нарушения, но и на нарушения внутриполостного пищеварения, кишечной микробиоты, повышение висцеральной чувствительности на фоне изменений координации ЦНС и ЖКТ [5]. Доказано, что у детей, имевших в раннем возрасте выраженные проявления ФГИР, в старшем возрасте формируется серьезная патология ЖКТ, синдром раздраженной кишки (СРК), психо-соматические расстройства, нарушение сна [6, 7].

Для эффективной терапии функционального запора необходимо четкое использование критериев постановки диагноза. В большой медицинской энциклопедии представлено определение запора (*obstipatio*) – это замедленное, затрудненное или

систематически недостаточное опорожнение кишечника. Однако, в разных литературных источниках нормальная частота стула у детей описана по-разному, от 2 – 3 раз в сутки до 1-2 раз в неделю. При этом необходимо помнить, что у детей частота стула зависит от возраста, характера вскармливания, эмоционального фона и множества других причин. В IV Римском консенсусе критерии постановки диагноза четко определены для детей разных возрастных групп с разным буквенно-цифровым кодированием (рисунок 2).

Таблица 1.

Соответствие кодов ФН ЖКТ у детей по данным Римских критериев IV и МКБ-10.

Римские критерии IV		МКБ-10	
H1.	Рвота и аэрофагия	R19	Синдром руминации
H2a.	Синдром руминации у подростков	R11	Циклическая рвота
H1b.	Синдром циклической рвоты	F45.3	Аэрофагия
H2.	Аэрофагия	R10.4	Синдром функциональной абдоминальной боли
H2a.	Функциональная диспепсия	K30	Диспепсия
H2b.	Синдром раздраженной кишки	K58	Синдром раздраженной кишки
H2c.	Абдоминальная мигрень	R10.4	Синдром функциональной абдоминальной боли
H2d.	Функциональная абдоминальная боль у детей	K59	Запор и недержание кала
H2d1.	Синдром функциональной абдоминальной боли		
H3	Запор и недержание кала	R15	Недержание кала
H3a.	Функциональный запор	K59.0	Запор
H3b.	Несдерживаемое недержание кала	F98.1	Энкопрез неорганической природы

Основные критерии для постановки диагноза запор в соответствии с формулировкой, представленной в IV Римском консенсусе (2016 г.) входят следующие симптомы:

- менее 3 дефекаций в неделю;
- отделение кала большой плотности;
- отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации;
- наличие чувства «блокировки» содержимого в прямой кишке при потугах;
- необходимость в сильных потугах;
- необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др. [5].

У детей младшего возраста трудно конкретизировать жалобы при затрудненной, нечастой и неполной дефекации. К функциональной задержке стула относится нерегулярная дефекация, сопровождающаяся отхождением каловых масс значительного диаметра при отсутствии перечисленных выше критериев запора. У детей с

функциональными запорами задержка стула может связана с сознательным удержанием кала при дефекации, что приводит к нарушению моторики дистальных отделов кишечника и расширению прямой кишки с развитием мегаректум и/или мегаколон. Нередко данное состояние сопровождается последующим нарушением функции мышц тазового дна, что проявляется более значительным, чем обычно, участием в акте дефекации мышц брюшного пресса, а в ряде случаев, и другими способами, обеспечивающими эвакуацию каловых масс. Часто родители говорят, что стул ежедневный, а основной жалобой является каломазание. При сборе анамнеза необходимо уточнять не только длительность жалоб, частоту дефекаций в неделю, но и объем стула и плотность каловых масс. Как правило, дети с ФГИР не имеют критериев синдрома раздраженного кишечника (СРК) и абдоминальная боль и/или метеоризм не являются доминирующими жалобами.

Согласно Римским критериям IV, хроническим запором называют стойкое, продолжающееся более 3 месяцев, урежение ритма дефекации (менее 6 раз в неделю для детей до 3 лет и менее 3 раз в неделю для детей старше 3 лет), сопровождающееся затруднением самого акта дефекации, чувством неполного опорожнения кишечника, изменением формы и характера стула [5].

По этиопатогенетическому признаку выделяются следующие типы функциональных запоров.

- **алиментарные**, возникающие при нарушении пищевого режима, неполноценном питании, недостаточном потреблении жидкости и витаминов группы В

- **дискинетические**, в основе которых лежит нарушение моторики толстой кишки [разделяются на две группы: гипотонические и гипертонические (спастические)]

- **условно-рефлекторные**, развивающиеся при систематическом подавлении позыва на дефекацию, нервно-психогенных причинах, стрессах. Развитие рефлекторного типа запоров возможно при парапроктитах, трещинах заднего прохода.

При длительном течении запоров закономерно развитие патологии вышележащих отделов ЖКТ, которое обусловлено повышением внутриполостного давления на фоне нарушений моторики толстой кишки (хронического запора). Вследствие постоянно высокого давления в верхних отделах ЖКТ, развивается недостаточность эзофагокардиального отделов пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита, недостаточность привратника с развитием антрального гастрита, а в ряде случаев - язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Длительно существующие хронические запоры оказывают отрицательное влияние на функциональное состояние гепатобилиарной системы, что может проявляется

клиническими признаками поражения печени и желчевыводящих путей. Симптомы дисфункции билиарного тракта с проявлением билиарной боли, расстройства сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу, обуславливают диагностически значимые клинические проявления. В некоторых случаях нарушается антитоксическая функция печени, возможно появление гипербилирубинемии, проявлений холестаза. У ряда больных возможно нарушение физического развития (дефицит роста, питания), метаболические нарушения, появление симптомов эндогенной интоксикации, анорексии, явлений гиповитаминоза, что заставляет исключать вторичный синдром мальдигестии и мальабсорбции (например, при болезни Гиршпрунга).

В тоже время у 42,3% детей хронический запор может развиваться на фоне функциональных расстройств билиарного тракта, а у 44% в сочетании патологии верхнего этажа ЖКТ (хронического гастродуоденита, панкреатита) и дисфункции билиарного тракта [8]. Из 60% детей с выявленными особенностями развития желчного пузыря у 15,5% имеет место холестаз, подтвержденный биохимическими исследованиями крови.

По данным Комаровой Е.В. хронический запор у детей сочетается с различными формами функциональной патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (54%) и дискинезиями желчевыделительной системы (100%), тяжесть течения которых пропорциональна степени выраженности нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [9].

По IV Римским критериям определено, что ФГИР в основе имеет нарушение взаимодействия между ЦНС и ЖКТ. Функциональные нарушения билиарной системы не являются исключением. Стрессовые ситуации, эмоциональная лабильность ребенка, в сочетании с нарушением питания приводят к функциональным расстройствам билиарного тракта, которые принято определять, как первичные. При этом недостаток желчи и панкреатических ферментов в просвете 12-п кишки приводят к нарушению переваривания жиров, повышению внутрикишечного давления, нарушению двигательной активности ЖКТ с развитием рефлюксов. Примерно у 40% развивается дисфункция билиарного тракта и запоры после перенесенной острой кишечной инфекции, у 20% триггерным фактором является антибактериальная терапия. Особое внимание привлекает группа детей с отягощенным аллергоанамнезом (пищевая аллергия, атопический дерматит). Запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта в группе детей с отягощенным аллергоанамнезом составляет до 44% [8].

Развитие дисфункции билиарного тракта часто выявляется в группе детей с органической патологией ЖКТ: гастрит, дуоденит, панкреатит и метаболических

нарушений при сахарном диабете, метаболическом синдроме, что определено, как вторичные [5].

Классификация функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди по данным Римских критериев IV и их соответствия МКБ-10 представлены на рисунке 3.

Таблица 2.

Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктера Одди в соответствии с Римскими критериями IV и МКБ-10.

Римские критерии IV		МКБ-10	
E1	Функциональное расстройство желчного пузыря	K 82	Дискинезия желчного пузыря
E2	Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди	K 83 K83.4	Дистония сфинктера Одди Спазм сфинктера Одди
E3	Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди	K83	Дистония сфинктера Одди

Энкопрез или каломазание, является одним из важных симптомов хронического запора и «прогностически» неблагоприятным признаком. Каломазание редко встречается у детей до 3 лет. Средний возраст детей с энкопрезом составляет обычно 9 лет [10]. Появлению вторичного энкопреза обычно предшествует длительная задержка каловых масс. При достаточном опорожнении кишечника недержание кала прекращается на 2-3 дня, а затем постепенно появляется вновь. Функциональное недержание кала, у детей с запором, может усиливаться вследствие психического стресса (испуг, страх), систематического подавления позывов на дефекацию, перенесенных тяжелых острых кишечных инфекций или последствий перинатального поражения центральной нервной системы.

В терапии запоров у детей спектр лекарственных препаратов очень ограничен возрастными рамками и формой выпуска лекарственных средств. Например, для детей, страдающих запорами с болезненной дефекацией, когда каловый цилиндр настолько объемный, что приводит к микроразрывам слизистой ануса, психологически ограничена возможность применения для лечения ректальных суппозиториев и лечебных и очистительных клизм [11]. Лекарственные препараты на основе лактулозы возможно использовать у детей, начиная с раннего возраста, однако переносимость лечебной дозы препарата разная, у части детей возникает повышение газообразования, что ведет к вздутию живота и появлению болей [12]. Лекарственные препараты на основе полиэтиленгликоля разрешены к применению с 6 месяцев, и на сегодняшний день остаются препаратами выбора [13]. Препараты на основе растительной клетчатки

требуют назначения повышенного питьевого режима, что не всегда удается выполнить [11]. Диетические рекомендации с увеличением в рационе объема овощей и фруктов, родители нередко заменяют соками, так как часть детей имеет избирательный аппетит.

На сегодняшний день мировые эксперты пришли к выводу, что терапия должна быть комплексной. Диетические рекомендации включают увеличение объема растительной клетчатки в питании ребенка, в остром периоде лучше термически обработанной [11]. Целесообразно исключение продуктов, содержащих белок коровьего молока, так как часть детей реализует пищевую аллергию к белку коровьего молока и клинически это проявляется запором. Возможно сочетание применения препарата на основе полиэтиленгликоля и лактулозы в небольших дозах. Однако, у части детей все мероприятия не дают должного стойкого эффекта, особенно при функциональных расстройствах билиарного тракта [14].

На фоне высокого внутрикишечного давления у детей с запорами, возрастает давление и верхних отделах ЖКТ, что нарушает отток желчи и панкреатических ферментов в просвет 12-п кишки. Недостаточное поступление желчи приводит к развитию нарушения эмульгации жиров и недостаточной активации липазы, что запускает патологический процесс: задержке пищевого химуса в просвете кишки, нарушению ферментативной активности кишечной микрофлоры с ранней деконъюгацией желчных кислот. Все это приводит к повышенной пропульсации, с клиническим проявлением в виде спастических болей в животе. В копрограмме появляется стеаторея 2 и 3 типа. При длительном течении заболевания возможно развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). В тоже время уменьшение антимикробного действия желчи может приводить к повреждению мембранных ферментов и нарушению мембранного пищеварения, что еще больше усиливает проявления СИБР, метеоризм, провоцируя болевой синдром и усугубляя моторные нарушения кишечника [15, 16].

Использование природных лекарственных средств у детей в комплексной терапии моторно-тонических нарушений кишечника с билиарной дисфункцией дает положительный результат уже через несколько дней начала приема. Наиболее часто используется препарат растительного происхождения Хофитол® (экстракт из свежих листьев артишока полевого). Данное лекарственное средство содержит высокую дозу экстракта листьев артишока (200 мг на 1 таблетку и 20 г на 100 мл раствора), обладает системным действием с преимущественным прямым влиянием на печень, желчный пузырь и почки. В его состав входят активные компоненты, обуславливающие системное действие: цинарин, цинаропикрин, феноловые кислоты и флавоноиды, каффеохининовые

кислоты, секвитерпенлактон, инулин, ферменты, витамины группы А, В1, В2 и С; макро- и микро элементы, включая Fe, P, Mn. Экстракт свежих листьев артишока (Хофитол®) обладает антиоксидантным, гепатопротективным и желчегонным действием, улучшает выделительную функцию почек. Антиоксидантное действие препарата заключается в восстановлении уровня ферментов антиоксидантной защиты, активации дыхательных ферментов (оксиредуктазы), стабилизации клеточных мембран, нормализации внутриклеточного синтеза холестерина и липидов. Все это защищает клеточную мембрану от повреждающих экзогенных факторов. Гепатопротективное действие экстракта артишока заключается в восстановлении клеток печени, нормализации жирового и углеводного обмена. Желчегонное действие препарата проявляется в увеличении объема продуцируемой желчи, уменьшении внутрипеченочного холестаза и нормализации сократимости желчного пузыря. Влияние экстракта листьев артишока на выделительную функцию почек приводит к нормализации клубочковой фильтрации, усилению выведения конечных продуктов азотистого обмена и продуктов печеночной детоксикации. Хофитол® обладает мягким калийсберегающим диуретическим эффектом.

На клинической базе (ДГКБ им. З.А. Башляевой) кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского проведены сравнительные, плацебо контролируемые исследования, посвященные изучению эффективности применения природного лекарственного препарата на основе экстракта свежих листьев артишока (Хофитол®) при функциональных расстройствах билиарного тракта в сочетании с запором у 210 детей в возрасте от 6 до 15 лет (96 мальчиков и 114 девочек).

Оценка клинических симптомов проводилась на 1-7-14й дни лечения. По оценке динамики клинических симптомов, показано, что у детей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта и запором, получавших в комплексной терапии препарат Хофитол®, ликвидация основных жалоб и объективных симптомов были намного быстрее, чем у детей группы сравнения, получавших плацебо.

К моменту госпитализации в стационар, у детей с запорами и болью в животе (в эпигастрии, правом подреберье) выявлена дисфункция билиарного тракта. Клинически, кроме болевого синдрома, у половины отмечена выраженная тошнота, снижение аппетита. Всем детям основной группы в комплексной терапии назначен природный препарат на основе экстракта листьев артишока (Хофитол®). К 14му дню от начала терапии в основной группе, получавшей препарат Хофитол®, отмечено клиническое улучшение состояния: отсутствие болевого синдрома у 92% детей, у 8% - значимое уменьшение болей в правом подреберье (рисунок 1). К 21му дню терапии болевой синдром в группе, получавшей Хофитол®, купирован у всех детей. На фоне приема

препарата Хофитол®, к 14 дню лечения, тошнота до еды сохранялась только у четверти детей, тогда как в группе сравнения у 67%. Хофитол® также способствовал нормализации стула у 88% детей через 2 недели, к 4 неделе приема – у 98% пациентов, тогда, как при стандартной терапии нормализация частоты стула к этому времени отмечена только у половины детей (рисунок 2). При этом влияния препарата на запираательный аппарат прямой кишки, по данным аноректальной манометрии, не отмечено. То есть улучшение пассажа кала на фоне приема экстракта листьев артишока (Хофитол®) *не связано с влиянием на нервно-мышечный аппарат*, а обусловлено послабляющим действием желчи, улучшением переваривания липидов и нормализацией рН в кишечнике.

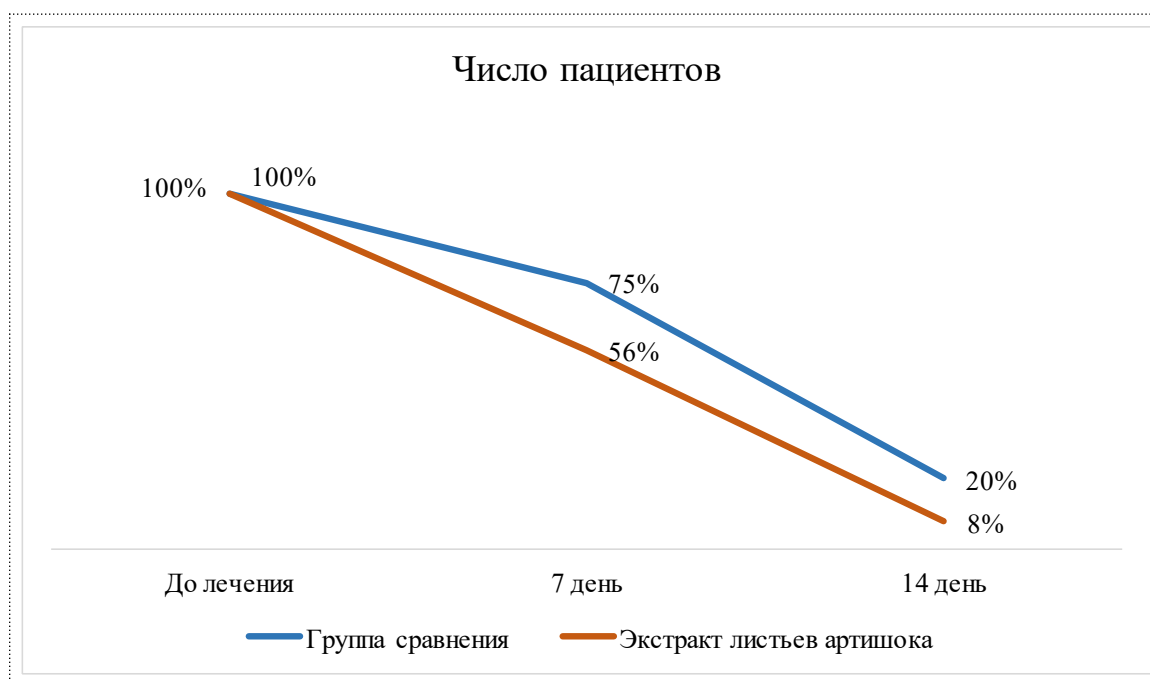


Рисунок 1. Динамика боли в животе и правом подреберье в группе получавшей Хофитол® и в группе сравнения ($p < 0,05$).

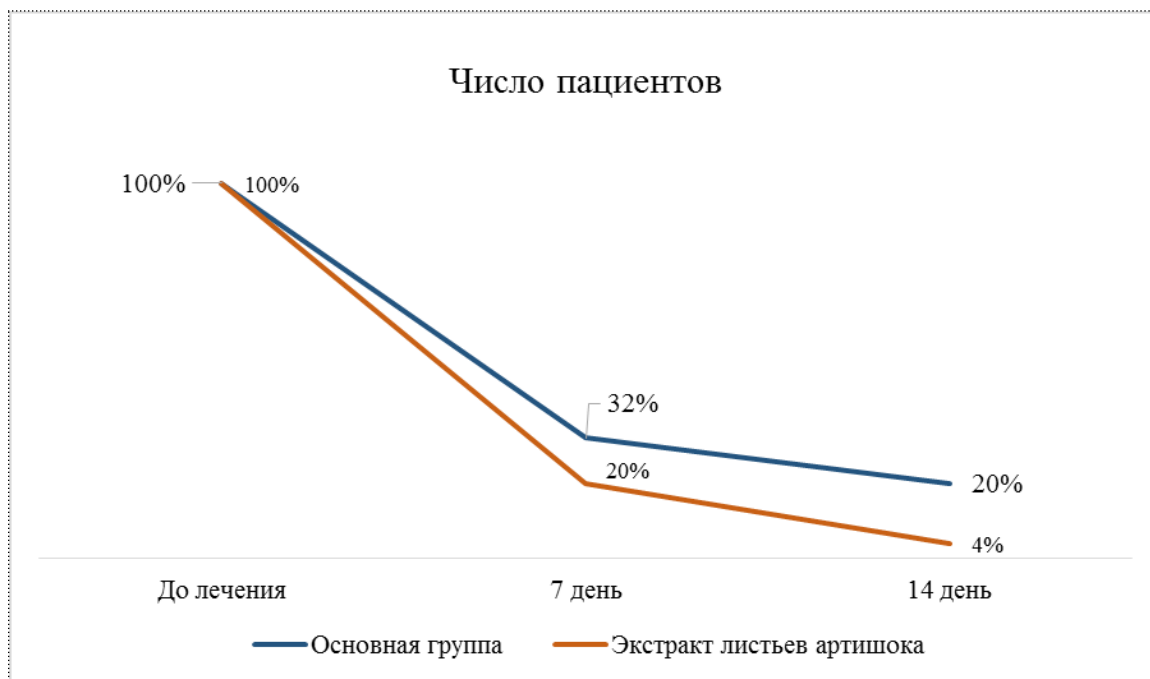


Рисунок 2. Динамика синдрома запора в группе, получавшей Хофитол® и в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3.
Динамика клинических проявлений на фоне приема экстракта листьев артишока (Хофитол®) у детей с дисфункцией билиарного тракта.

Симптомы	Основная группа n=25						Контрольная группа n=20					
	1 день		7 день		14 день		1 день		7 день		14 день	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Самостоятельные боли в животе	22	88	14	56	2	8	18	90	15	75	4	20
Боли при пальпации	25	100	18	72	8	32	20	100	15	75	8	40
Тошнота	12	46	3	12	1	4	10	50	5	25	2	10
Снижение аппетита	10	40	4	16	2	8	8	40	6	30	4	20
Запоры	11	44	5	20	1	4	9	45	7	32	4	20

В ранее проведенных исследованиях показано, что у детей с хроническим запором значительно снижен уровень энергообмена митохондрий в лимфоцитах периферической крови. Доказано, что у детей с хроническими запорами не только снижено общее количество митохондрий, но и уменьшен их размер, снижена активность фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Данные изменения могут свидетельствовать об усилении процессов гликолиза с образованием лактата и усилением гипоксемии [17]. Учитывая комплексное воздействие экстракта листьев артишока на организм и, в частности, его антиоксидантную активность в нашем исследовании проводилась оценка общего уровня α -токоферола, перекисного окисления липидов и внутриклеточного антиоксидантного фермента каталазы. Установлено, что уровень каталазы у всех 100% исследуемых детей с дисфункцией билиарного тракта, в период обострения заболевания, был снижен. Это более значимо выражено было у детей в возрасте 10-12 лет, особенно у мальчиков, что свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты в период обострения заболевания [10].

Антиокислительная активность плазмы крови после лечения Хофитолом достоверно повышалась с $0,65 \pm 0,20$ мМ до $1,66 \pm 0,34$ мМ аскорбатных единиц ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении баланса в системе антиоксидантной защиты и позволяет считать оправданным назначение Хофитола при дисфункции билиарного тракта у детей. У детей контрольной группы показатели антиоксидантной активности плазмы сохранялись ниже нормативных значений ($0,71 \pm 0,19$ и $0,65 \pm 0,10$) ($p > 0,05$).

При длительном течении заболевания у всех обследованных детей уровень вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида (МДА) был повышен в 2 раза, что имело прямую корреляцию с длительностью заболевания. У всех детей с дисфункцией билиарного тракта и запорами был снижен уровень внутриклеточного антиоксидантного фермента каталазы и антиоксидантной активности плазмы (АОП), что свидетельствовало о декомпенсации антиоксидантной защиты в период обострения дисфункции билиарного тракта у детей. Наиболее выраженные изменения имели прямую корреляцию по длительности заболевания, у детей 6 – 10 лет они были менее выражены, нежели чем у подростков [10]. При этом в группе детей (больше у девочек) подросткового возраста уровень α -токоферола был значительно повышен, что свидетельствовало о сложных взаимоотношениях различных показателей системы ПОЛ и антиоксидантной системы, которые необходимо учитывать при выборе

антиоксидантов в терапии у детей с дисфункцией билиарного тракта в сочетании с запором.

Таким образом, можно говорить о том, что включение в комплексную терапию растительного препарата из экстракта свежих листьев артишока Хофитол® ускорило купирование клинических симптомов дисфункциональных расстройств билиарного тракта и снижало частоту запоров у детей в 4 раза по сравнению с группой контроля. Особенно в периоде обострения заболевания у детей достоверном повышением активности ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной активности плазмы крови, уровня каталазы, свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты, а высокие уровни α -токоферола показывают необходимость адекватного выбора антиоксидантной терапии.

Литература:

1. Peppas G., Alexiou V.G., Mourtzoukou E., Falaga M.E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2008; 8:5.
2. Van den Berg M.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (10): 2401–9.
3. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology* 2013; 144(1):218–38.
4. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Антишин А.С. Эпизодические и хронические запоры у детей: пошаговый подход к терапии в рамках IV Римских критериев. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)* 2019; 01: 71-76.
5. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterol.* 2016; 150(6):1262-1279.
6. Savino F., Castagno E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E. Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Pædiatrica*, 2005; 94(Suppl 449): 129–132.
7. Stifter C.A., Backer, P. Crying Behaviour and its Impact on Psychosocial Child Development. *CEECD /SKC-ECD | CRYING BEHAVIOUR.* 2017; 1-6.
8. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения. *Фарматека.* 2012;2:71–77.
9. Комарова Е. В. Хронический запор у детей (медицинские и социальные аспекты). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 24 с.
10. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения. *Фарматека.* 2012;2:71–77.

11. Шишкина С.В. Диагностика и коррекция нарушений моторной функции ЖКТ при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта у детей. Диссертация кандидата медицинских наук. М; 2013:25.
12. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58 (2): 258–74.
13. Gordon MJ, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
14. Miller MK, Dowd MD, Friesen CA, Walsh-Kelly CM. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28 (2): 115–9.
15. Захарова И.Н., Пыков М.И., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Зайденварг Г.Е., Радченко Е.Р., Степурина Л.Л. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Что нужно знать педиатру. *МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ*. 2018; 11:91-102.
16. Хендерсон, Дж. М. Патология органов пищеварения. Дж. М. Хендерсон; пер с англ. М.; СПб. : Бином-Невский диалект,1997. 287 с.
17. Парфенов, А. И. Энтерология. А. И. Парфенов. М. : Триада-Х, 2002. 724 с.
18. Семенова Г.Ф., Комарова Е.В., Потапов А.С., Петрова А.В., Шищенко В.М., Петричук С.В. Информативность основного энергообмена митохондрий лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6(3):48-52.