



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26

Хронические запоры в практике педиатра: что знаем? Что нового?

Файзуллина Р. А.¹, Бельмер С. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Chronic constipation in pediatric practice: what do we know? Anything new?

R. A. Fayzullina¹, S. V. Belmer²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Russian National Research Medical University N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Для цитирования: Файзуллина Р. А. 1, Бельмер С. В. Хронические запоры в практике педиатра: что знаем? Что нового? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11): 16–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26

For citation: R. A. Fayzullina¹, S. V. Belmer Chronic constipation in pediatric practice: what do we know? Anything new? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11): 16–26. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26

✉ Corresponding author:

Файзуллина

Резеда Абдулахатовна

Rezeda A. Fayzullina

r868@mail.ru

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета

Rezeda A. Fayzullina, Doctor of Med. Sci., Professor, head of the Department of propaedeutics of childhood diseases and faculty pediatrics; *Scopus ID* — 57189341335; *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>

Sergey V. Belmer, Doctor of Med. Sci., Professor of Department of hospital Pediatrics № 2; *Scopus ID* 56176743700

Резюме

Запоры у детей представляют собой чрезвычайно широко распространенное состояние. Они возникают в любом возрасте и могут представлять серьезную проблему, нарушая состояние здоровья ребенка с риском развития осложнений, снижая качество жизни, как самого ребенка, так и членов его семьи. Возникнув однажды, запоры у детей могут рецидивировать, требовать повторного и длительного лечения. Для детей наиболее распространенным является функциональный запор. Согласно международным рекомендациям для его диагностики не нужно прибегать к сложным методам, при этом лечение и профилактика запора у детей требует достаточно четкого соблюдения режима питания, двигательной активности и лекарственной терапии. Расширяется доказательная база по использованию тех или иных продуктов питания при запорах. Выявлена связь между запорами и нарушением кишечной микробиоты, обеспечивая теоретическую основу для микробного лечения хронических запоров. Среди большого многообразия традиционно назначаемых при запорах слабительных препаратов в детской практике безопасное и эффективное использование доказано при применении полиэтиленгликоля (макрогола) и лактулозы.

Ключевые слова: Запоры, дети, пищевые волокна, пробиотики, слабительные, полиэтиленгликоль, макрокол, лактулоза

Summary

Constipation among children is an extremely widespread state. They arise at any age and may pose major challenges, disrupting the child's health with the risk of complications, regressing the quality of life of both the child and his family members. Having arisen once, constipation among children can recur, require repeated and prolonged treatment. For children, functional constipation is the most common. According to international recommendations, it is not necessary to resort to complicated methods for its diagnosis, wherein the treatment and prevention of constipation in children requires a fairly

strict adherence to diet, motor activity and drug therapy. The evidence base on the use of certain foods for constipation is expanding. The relationship between constipation and intestinal microbiota disturbance was revealed, providing a theoretical basis for the microbial treatment of chronic constipation. Among the wide variety of laxatives traditionally prescribed for constipation in children's practice, safe and effective use is proven with the use of polyethylene glycol (macrogol) and lactulose.

Keywords: Constipation, children, dietary fiber, probiotics, laxatives, polyethylene glycol macrogol, lactulose

Запор у детей является достаточно распространенной проблемой во всем мире, но довольно часто не оценивается как пациентами, так и врачами. Дети могут посещать педиатра по каким-то другим вопросам, не озвучивая особенности своей дефекации и возможных при запоре сопутствующих жалоб. Увеличение интервала между дефекациями, изменение плотности стула и приложенные определенные усилия для опорожнения не всегда является причиной для беспокойства и поводом для обращения за медицинской помощью. Довольно часто дети с запорами впервые обращаются за помощью к специалистам в отделение неотложной помощи при возникновении сильных болей в животе, появлении крови в стуле, анальных трещин, каломазании и т.п. В этом случае требуется консультации различных специалистов и, нередко, большой объем обследования. Поэтому запор может представлять собой высокую стоимость для системы здравоохранения. Столь важное понимание проблемы запоров у детей не ограничивается только медицинской стороной, но может снижать качество жизни его семьи [1–3].

Пик заболеваемости запорами у детей отмечается в возрасте от 2 до 4 лет, когда начинается обучение к горшку [4]. Распространенность запоров среди детей в мире, включая младенцев и подростков, от 10% до 23%, в Европе – от 0,7% до 12%. По данным Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. (2011) распространенность запоров у детей составляет от 0,7 до 29,6% в зависимости от используемых критериев [5]. У младенцев запоры регистрируются в широком диапазоне – от 0,05% до 39,3% (в среднем – 15%). Huang R. et al. (2014), Robin S. G. et al. (2018) отмечают, что распространенность функциональных запоров у детей младшего возраста несколько выше (18,5%), чем у детей и подростков (14,1%-15%) [2, 6].

Распространенность функциональных запоров среди школьников варьировала от 3,7% до 8,3% по всем классам [7]. У младенцев запоры редко проявляются как изолированное состояние. Около половины детей до 1 года одновременно имеют сочетание нескольких функциональных расстройств (например, младенческой колики, срыгивания и запоры) [8]. Среди функциональных расстройств (аэрофагия, абдоминальная мигрень, синдром циклической рвоты, функциональная диспепсия, функциональный абдоминальный болевой синдром, функциональное фекальное удержание) запоры регистрируются значительно чаще, чем другие расстройства (у 75% детей) [9].

По мнению Levy E. I. et al. (2017), отсутствует разница в распространенности запоров среди мальчиков и девочек, у взрослых – запоры чаще беспокоят женщин [10]. Хотя Lewis M. L. et al. (2018) отмечают более высокую распространенность

запоров среди детей старше 4-х лет и подростков мужского пола [1].

Согласно данным многолетних наблюдений у детей в отличие от взрослых преобладают функциональные запоры (ФЗ) (около 95%). Среди причин таких запоров чаще отмечают алиментарные, дискинетические, психогенные, условно-рефлекторные и др.). В некоторых случаях четко выделить подобные причины запора у детей не удается и тогда проблемы с опорожнением кишечника некоторое время расценивают, как функциональные нарушения. По мнению Lewis M. L. et al. (2018) к функциональным гастроинтестинальным расстройствам более предрасположены дети, родители которых страдают аналогичными состояниями [1].

Органические причины хронических запоров у детей составляют не более 5%. Однако для их верификации требуется применение различных методов диагностики, а лечение – хирургических методов или длительной специально подобранной медикаментозной терапии [11, 12]. Цветкова Л. Н. с соавт. (2017) выявили, что хронический запор у детей 4–17 лет сформировался на фоне долихосигмы в 39,6% случаев, мегадолихоколон выявлен у 9,5%, а 5,2% – были прооперированы по поводу аномалий толстой кишки [13].

В динамике наблюдения детей с запорами отмечено, что 10% детей с функциональными запорами принимают слабительные средства более 12 месяцев. У 50% детей сохраняются симптомы запора, несмотря на применение слабительных [3]. У половины детей с функциональными запорами в течение первых 5 лет после достижения положительного эффекта, что нередко расценивается, как выздоровление, был по крайней мере один рецидив запора [14].

Подобная высокая частота рецидивов на фоне отсутствия поддерживающей и противорецидивной терапии может провоцировать развитие неблагоприятных вариантов течения хронических запоров у детей. Наиболее частыми являются анальные трещины и выпадение прямой кишки или слизистой, чуть реже – геморрой. Грозным осложнением и требующем междисциплинарного подхода являются энкопрез и мегаколон [15]. Редко, но возможно, на фоне хронического запора возникает кишечная непроходимость.

До 84% детей с функциональным запором страдают от недержания кала [15, 16], более одной трети детей имеют поведенческие проблемы [17, 18].

Своевременная диагностика запора у детей, персонализированный выбор терапии и наблюдение за такими детьми продиктованы еще и тем, что часть детей сохраняют симптомы заболевания, становясь взрослыми. В таком случае подобные пациенты с запорами формируют группу риска

по онкологическим заболеваниям кишечника [19]. Согласно данным ВОЗ (2018), эта патология занимает стойкое третье место после рака легких (2,09 млн случаев смерти) и рака молочной железы (2,09 млн случаев). Рак толстой и прямой кишки зарегистрирован у 1,80 млн людей. В 20% случаев поражается слепая и прямая кишка, в 10% сигмовидная и в 40% ободочная. Чаще всего рак толстой кишки регистрируется в возрасте 40–70 лет, преимущественно у мужчин, но в последние годы наблюдается тенденция омоложения патологии [20].

Таким образом, своевременная диагностика, лечение и профилактика с нормализацией функции кишечника в детстве вероятно может предупредить развитие, как неблагоприятных осложнений запора в первые годы заболевания, так и развитие злокачественного процесса кишечника в более старшем возрасте.

Соответственно, какие вопросы волнуют маленьких пациентов, их родителей и врачей в случаях запора? Прежде всего, как добиться регулярного, мягкого стула и безболезненной дефекации? Как можно быстро помочь пациенту? Что нужно сделать, чтобы не было рецидива запора? На эти вопросы, безусловно, быстрее ответить при функциональных запорах.

В последние десятилетия созданы международные критерии ФЗ у детей. Это отражено в Римских критериях. Четкие критерии ФЗ изложены в них и с 1999 г. (начиная с Rome-II) с учетом накопленных клинических данных постоянно пересматриваются и изменяются. В настоящее время для ведения детей с функциональными запорами используются критерии Rome-IV, 2016 г. [21].

В них рассматривались особенности диагностики и лечения запоров у младенцев и детей до 4-х лет и старше 4-х лет, включая подростков. У детей от 0 до 4 лет функциональный запор диагностируется при отсутствии органической патологии и 2-х и более из нижеперечисленных критериев, имевших место не менее, чем в течение 1 мес:

1. Две или менее дефекации в неделю
2. Излишнее удержание стула
3. Болезненные или твердые испражнения
4. Большой диаметр стула
5. Наличие больших фекальных масс в прямой кишке

Для туалет-обученных детей могут быть использованы еще следующие критерии:

6. По крайней мере 1 эпизод в неделю недержания кала после приобретения навыка посещения туалета
7. Большой диаметр стула, который создает помеху в туалет.

Для детей старше 4 лет и подростков при диагностике функционального запора должны быть включены 2 или более из следующих симптомов, происходящих не реже одного раза в неделю, минимум в течение 1 месяца при недостаточном количестве критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника:

1. Две или менее дефекации в туалет за неделю
2. По крайней мере 1 эпизод недержания кала в неделю

3. Вынужденное положение или чрезмерные волевые удержания стула
4. Болезненные или твердые испражнения
5. Наличие больших фекальных масс в прямой кишке
6. Большой диаметр стула, который может создавать помеху в туалете

После соответствующей оценки данные симптомы не могут быть полностью объяснены другими заболеваниями.

Mugie S. M., Di Lorenzo C., Benninga M. A. (2011), рекомендации ESPGHAN, NASPGHAN (2014) показали, что большой клинический опыт и полноценные научные исследования позволяют утверждать о том, что хорошо собранный анамнез и тщательный осмотр ребенка обычно бывают достаточными, чтобы исключить органическую причину запора [12, 22]. По их мнению, нет необходимости проводить сложный комплекс обследований и лабораторных исследований прежде, чем начинать лечение. Только в атипичных случаях с тревожными клиническими симптомами или при отсутствии улучшения на фоне проводимой традиционной терапии показаны дальнейшие исследования.

ESPGHAN, NASPGHAN (2014) в диагностике функциональных запоров рекомендуют учитывать так называемые симптомы «тревоги» у детей и диагностические ключи для определения основного заболевания, ответственного за запор [12].

К симптомам «тревоги» или так называемым «красным флагам» относятся: запор, начавшийся в раннем возрасте (менее 1 мес жизни); отсутствие отхождения мекония в течение более 48 ч после рождения; отягощенный анамнез по болезни Гиришпрунга; фрагментированный стул; кровь в стуле при отсутствии анальных трещин; отсутствие нормального развития ребенка; лихорадка; рвота желчью, патология щитовидной железы; сильное вздутие живота; периаанальные свищи; дистопии ануса; отсутствие анального рефлекса; снижение тонуса и силы нижних конечностей; наличие или пучки волос на позвоночнике; вдавление в сакральном отделе позвоночника; аномалии ягодичной расщелины; анальные рубцы; сильный страх при ректальном исследовании.

На первом этапе обследования детей с запорами, согласно ESPGHAN, NASPGHAN (2014), не рекомендуется проводить следующие методы исследования [12]:

- Рентгенограмма брюшной полости для диагностики функционального запора;
- Рентгенологическое исследование с барием, как начальный диагностический инструмент для оценки детей с запорами;
- Исследование кишечного транзита для диагностики функционального запора;
- Ректальное УЗИ для диагностики функционального запора.

Полнослойная биопсия толстой кишки для диагностики нервно-мышечных расстройств используется у детей с неразрешимыми запорами, а МРТ позвоночника – пациентам с неразрешимыми запорами без других неврологических нарушений.

Сцинтиграфия толстой кишки показана детям с неразрешимыми запорами. Обычное аллергологическое обследование по диагностике аллергии к белку коровьего молока не рекомендуется детям с запорами при отсутствии тревожных симптомов. Обычное лабораторное тестирование для выявления гипотиреоза, целиакии и гиперкальциемии не следует проводить детям с запорами при отсутствии симптомов тревоги. На основании мнения экспертов, главным показанием к выполнению аноректальной манометрии при неразрешимом запоре является ректо-анальный подавляющий рефлекс. Ректальная биопсия является золотым стандартом для диагностики болезни Гиршпрунга.

При диагностике и выборе терапии необходимо учитывать то, что запоры могут встречаться при различных заболеваниях у детей. Для детей раннего возраста запоры характерны при таких заболеваниях, как целиакия; нарушения обмена веществ (гипотиреоз, гиперкальциемия, гипокалиемия); аллергия на белоксодержащие продукты; медикаменты, токсины (опиаты, антихолинергические препараты, антидепрессанты и др.); интоксикация витамином D; муковисцидоз; болезнь Гиршпрунга; проктатрезия; анатомические мальформации: частичная или полная непроходимость ануса; дефекты развития передней брюшной стенки (гастрошизис и т.д.).

Sadjadei N. et al. (2017) описали результаты наблюдения за 550 детьми с хроническими функциональными запорами (мальчики=277, девочки=273), не ответившие на терапию запоров в течение 6 недель. Средний возраст пациентов составил $6,8 \pm 2,9$ года. Исследование уровня антител к тканевой трансглутаминазе показало, что у 42 из 550 (7,6%) имелись повышенные значения. В дальнейшем у 40 из 42 (95%), выявленных при серологическом скрининге, гистологически подтверждена целиакия [23].

Для детей старшего возраста запоры сопровождают следующие заболевания, как замедленный кишечный транзит; сахарный диабет; синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа. Независимо от возраста запоры встречаются при химиотерапии, отравлении тяжелыми металлами; ботулизме; крестцово-копчиковой тератоме; аномалии или травме спинного мозга; псевдообструкции кишечника [12].

Лечение хронического функционального запора должно быть этапным, комплексным, последовательным и индивидуальным [12, 21, 24–26]:

- обучение ребенка и родителей, в т.ч. консультирование семьи (формирование поведения, регулярные гигиенические процедуры, использование дневников для отслеживания опорожнения и система вознаграждения за успешную эвакуацию кала);
- проведение коррекции питания и питьевого режима;
- до начала основной терапии освободить кишечник от избытка каловых масс (очистительные клизма, свечи с глицерином);
- основная терапия с помощью медикаментозных средств, прежде всего, слабительных;
- поддерживающая терапия.

Лечение детей с функциональными запорами – амбулаторно. При сохранении симптоматики и рефрактерности к лечению для проведения дифференциальной диагностики – обследование в стационаре или амбулаторно-поликлиническом учреждении 2-го уровня. Лечение функционального запора преследует выполнение следующих целей: нормализации консистенции стула и регулярного опорожнения кишечника.

Лечение должно быть этапным, комплексным, последовательным и индивидуальным и строится в определенной последовательности: обучение ребенка и родителей; проведение коррекции питания и питьевого режима; устранение с помощью медикаментозных средств имеющегося копростоза; поддерживающая терапия.

С учетом рекомендаций ESPGHAN, NASPGHAN (2014), успех лечения определяется достаточной дозой слабительных в течение длительного времени [12].

Нормализация стиля жизни подразумевает выработку условного рефлекса, выполнение рекомендаций по ведению подвижного образа жизни, обучение родителей навыкам легкого массажа живота, дозированная гимнастика и лечебная физкультура, для маленьких детей – выкладывание на живот, подгибание ног к животу.

Обучение является первым этапом лечения функциональных запоров. Это включает разъяснительную работу с родителями и детьми (старшего возраста), когда объясняются возможные причины и механизмы возникновения запоров. Важно объяснить родителям и их детям (с учетом возраста), что лечение функциональных запоров длительное.

Коррекция поведения ребенка с функциональным запором основывается на выработке режима посещения туалета, с целью добиться регулярной дефекации. Дефекация должна быть каждый раз в одно и то же время [27]. В основе позыва к дефекации лежит гастро-илеальный /гастроцекальный рефлекс, который проявляется утром в течение часа после еды. Вначале лечения рекомендуется высаживать ребенка на горшок или предлагать посетить туалет после каждого приема пищи.

Рекомендуются массаж и регулярные занятия физкультурой, хотя их роль в лечении запоров с позиций доказательной медицины не имеет полноценной базы [28].

В настоящее время рекомендуется наибольшее внимание уделять терапии с применением диеты с высоким содержанием пищевых волокон, коррекции питьевого режима и различных слабительных средств [7, 19]. Коррекцию запора принято начинать с модификации образа жизни, включающей изменение питания и физической активности [30, 31]. Физическая активность может изменять уровень эндогенных половых гормонов, которые могут регулировать время прохождения содержимого через толстую кишку [32]. В частности, снижение уровня прогестерона уменьшает время желудочно-кишечного транзита. По мнению Driessen L. M. et al. (2013), физическая активность ниже рекомендуемых 60 мин/сут ассоциировалась с запорами [33]. Хотя эта рекомендация относится к подросткам и взрослым. Для них более характерна малоподвижность

и сидячий образ жизни. Подростки с недостаточной физической активностью на 26% чаще страдают запорами, что свидетельствует о необходимости повышения физической активности у подростков [6]. Многие же дети раннего и дошкольного возраста с запорами по употреблению жидкости и растительных волокон не отстают, а по физической активности даже превосходят своих сверстников без запоров [29].

В комплексе терапии детей с запорами важно контролировать объем жидкости, которую ребенок выпивает в течение дня. Эпидемиологические данные указывают на связь между более низким потреблением жидкости и запорами у детей, но, несмотря на это, требуются дальнейшие клинические испытания и эпидемиологические исследования, учитывающие международные рекомендации по потреблению жидкости детьми и подростками [34].

Считается, что оптимальный водный режим для здоровых детей для детей в возрасте до 1 года составляет не менее 100–200 мл воды в сутки в зависимости от возраста и характера вскармливания. Потребность в воде для здоровых детей с массой от 10 до 20 кг рассчитывают по следующей формуле: 100 мл (объем воды для детей в возрасте до 1 года) + 50 мл на каждый кг при массе тела свыше 10 кг. Для детей массой свыше 20 кг предлагается следующая формула для расчета потребности в воде: 600 мл (потребность в воде для ребенка массой 20 кг) + 20 мл на каждый кг при массе тела свыше 20 кг [35]. Для детей старше 5–7 лет можно воспользоваться расчетом количества воды: 30 мл на кг массы тела.

С целью «оживления» двигательной функции кишечника детям с запорами показан прием прохладной жидкости натошак (питьевой и минеральной воды, сока, компота, кваса). Выбор напитка должен быть согласован с учетом возраста. Для усиления послабляющего эффекта возможно добавление меда, ксилита или сорбита. Увеличение потребления соков, содержащих сорбит / сорбитол, таких как сок из сливы, груши, абрикоса, персика и яблок, очень полезно для работы кишечника. Углеводы, содержащиеся в этих соках, могут вызвать увеличение частоты и содержания воды в стуле.

Согласно Римским критериям (Rome, IV, 2016) пищевые волокна и потребление жидкости, добавление пребиотиков и пробиотиков в схему лечения запоров не имеют адекватных доказательств. Однако в разных странах от 39% до 58% пациентов следуют рекомендациям по увеличению потребления продуктов, богатых пищевыми волокнами, невзирая на то, что доказательная база эффективности их использования в качестве монотерапии у больных с запорами отсутствует [36]. Американская академия педиатрии (1995) считает, что безопасным диапазоном потребления пищевых волокон для детей старше 2-х лет считается количество, равное числу между «возраст ребенка + 5 и возраст ребенка + 10 г в день» [37]. Потребление клетчатки ниже минимального рекомендуемого доказало, что является фактором риска развития хронических запоров у детей [30, 38–40]. Более эффективно для ускорения кишечного транзита и размягчения кала одновременное употребление

взрослыми 25 г растительной клетчатки и не менее 2 л жидкости в сутки [41, 42].

Значение пищевых волокон для здоровья человека связано с таким эффектами, как улучшение работы кишечника; гипохолестеринемический эффект; снижение риска избыточного веса и ожирения; снижение сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца; снижение риска развития некоторых видов рака, инсульта и диабета 2-го типа; повышение шансов для успешного старения [43–47].

Существуют растворимые и нерастворимые пищевые волокна (ПВ) [48, 49]. Растворимые ПВ, попадая в организм, впитывают воду и увеличиваются в объеме, превращаясь в густую и липкую субстанцию (например, при приготовлении овсяной каши). Набухая, растворимые волокна заполняют желудок и обеспечивают чувство насыщения. В основном, они находятся в мякоти растительного продукта. Наиболее известные из растворимых ПВ – это пектины, камеди, овсяные отруби, метилцеллюлоза, гемицеллюлоза. Ранее за растворимыми ПВ преимущественно связывали гиполипидемический эффект и регулятор аппетита [50]. Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ), проведенное у 80 взрослых с медленным кишечным транзитом при запоре, показало, что пектин значительно уменьшал средний показатель запора и увеличивал популяцию здоровой микробиоты толстой кишки [51].

Нерастворимые ПВ проходят через пищеварительный тракт, впитывая меньше воды и поэтому почти не изменяются в объеме. Они стимулируют работу кишечника, ускоряя выведение непереваренных остатков пищи и токсинов. Эти вещества образуют около 1/3 объема каловых масс. Нерастворимые ПВ влияют как на частоту (увеличивают ее), так и консистенцию стула (размягчают его). Преимущественно содержатся в жесткой части растений (стебли, семена, кожура). К нерастворимым ПВ относят целлюлозу, лигнин, гемицеллюлозу.

Наиболее богаты пищевыми волокнами фрукты и овощи. В каждом из них содержатся как растворимые, так и нерастворимые ПВ. Соответственно, употреблением продуктов, богатых ПВ, можно достичь положительного эффекта на здоровье. Kelsay J. L., Behall K. M., Prather E. S. (1978) показали, что увеличение потребления цельных фруктов и овощей значительно сокращает время фекального транзита на 14 ч, увеличивает количество ежедневных дефекаций на 0,4, а суточную влажную фекальную массу на 118 г по сравнению со 100% фруктовыми и овощными соками [52].

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture Dietary Guidelines for Americans 2015–2020 (accessed on 4 August 2018) и National Nutrient Database for Standard Reference (USDA; Washington, DC, USA: 2018) систематизировали данные и определили какое количество фруктов и овощей необходимо включать в рацион питания в сутки для достижения клинического эффекта. Так, РКИ показало, что 300 г (2 порции) свежего манго в день, т.е. приблизительно 5 г волокна, значительно уменьшали общую оценку

запора (включая частоту дефекации, трудность/напряжение опорожнения, боль при опорожнении, боль в животе, ежедневные попытки опорожнения и продолжительность запора) на 60% при хроническом запоре взрослых по сравнению с исходным уровнем [53].

Четыре систематических обзора и одно РКИ показали, что у пациентов с запорами 2 ежедневные порции чернослива были столь же эффективны, как 2 ежедневные порции псиллиума для увеличения частоты стула и улучшения консистенции стула [54, 55]. Двойная доза киви в сутки улучшает перистальтику кишечника, смягчает стул и облегчает дефекацию. Таким образом, ежедневное потребление 2 порций богатых клетчаткой фруктов может способствовать регулярности стула и помочь защитить от запоров [56, 57]. Cozma-Petruț A. et al. (2017) продемонстрировали, что 2–3 порции в день свежих фруктов, с низким FODMAP (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы), включая: бананы, чернику, апельсины, дуриан, грейпфруты, виноград, медовую дыню, авокадо, киви, лимоны, лаймы, мандарины, фрукты, маракуйю, малину и клубнику, содержащих 5–10 г фруктовых волокон, могут быть предложены в качестве потенциального диетического варианта для лечения синдрома раздраженного кишечника с запорами, оставляя 2–3 часа между каждым употреблением порций фруктов, чтобы избежать перегрузки ЖКТ и подтвердить эффективность конкретного фрукта [58].

12 систематических обзоров (Medline, Embase, Кокрейновская библиотека и др. базы данных до мая 2014 г.), касающиеся эффективности и безопасности клетчатки и пробиотиков у детей с запорами и анализ 13 статей, в которых представлены результаты наблюдений за детьми (n=723), подтвердили в 3-х РКИ положительное влияние диетических волокон для управления запорами у детей (функциональные запоры и СРК с запорами) [59, 60]. В 9 из 10 исследований показано, что пищевые волокна более эффективны, чем плацебо или эффективны как слабительные. Однако, из-за неоднородности дизайна исследований, продолжительности применения ПВ, оценки клинической эффективности, количестве и типе ПВ сделать окончательную рекомендацию в поддержку пользы пищевых волокон для коррекции запоров у детей с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с запорами затруднительно.

Недавние исследования между кишечными заболеваниями и микробиотой кишечника постепенно выявили связь между запорами и нарушением кишечной флоры, обеспечивая теоретическую основу для микробного лечения при хронических запорах [61]. При функциональных запорах обнаружено снижение *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, and *Prevotella* [62, 63]. У детей с ФЗ наиболее значимых различий достигало определение *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium longum*, *Parabacteroides species* (снижение) и *Alistipes finegoldii* (повышение) [64].

Соответственно, в комплекс терапии запоров рекомендовалась коррекция микробного пейзажа кишечника. Микробное лечение в основном

включает в себя препараты, включающие пробиотики, пребиотики, синбиотики и фекальную трансплантацию микробиоты.

Известны несколько механизмов действия пробиотиков в управлении функционального запора: они модифицируют измененную кишечную микробиоту; могут изменять болевые ощущения в кишечнике и перистальтику; некоторые пробиотики могут регулировать внутрикишечную среду, увеличивая конечные продукты бактериального брожения, влияя на секрецию и поглощение воды и электролитов, производя лактат и короткоцепочечные жирные кислоты, а также снижая внутрикишечный pH [62, 63, 65].

Результаты использования пробиотиков при запорах у детей показали не однозначный результат. Coccorullo P. et al. (2010) продемонстрировали использование *L. reuteri* DSM 17938, на фоне которого значительно увеличилась частота дефекации в конце вмешательства (8 нед применения) по сравнению с плацебо (p=0,027) [66]. Guerra P. V. et al. (2011) оценили эффективность введения *Bifidobacterium longum* по сравнению с плацебо. Установлено, что значительно увеличивалась частота дефекации в конце вмешательства (10 нед.; p=0,012) [67]. Введение *Lactobacillus GG* по сравнению с плацебо не влияло на частоту стула у детей, получавших лактулозу (1 RCT, n = 84, MD –0,73 дефекации в неделю, 95% CI –1,79–0,39) [68]. Употребление ферментированного молочного продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, не влияло на частоту стула в конце вмешательства (3,9 против 4,5 стула в неделю на 3-й неделе соответственно; p = 0,51) [69]. Введение смеси семи пробиотических штаммов оказывало влияние на частоту стула в конце применения (4 нед.). Однако разница между группами имела пограничную статистическую значимость (1 РКИ, N = 48, MD0,54 дефекации в неделю, 95% CI 0,07–1,01) [70].

В 2-х РКИ показано, что никакого существенного влияния *L. casei rhamnosus* Lcr35 на частоту недержания кала в конце использования по сравнению с плацебо не было (MD –0,05 эпизодов в нед, 95% CI – 0,63 to 0,53) [71].

Имеются противоречивые данные о влиянии пробиотиков на частоту абдоминальной боли при запорах у детей. Guerra P. V. et al. (2011) выявили достоверное различие по частоте болей в животе в конце вмешательства между контрольной группой и группой, применявших *Bifidobacterium longum* (10 нед.; p=0,015) [67]. Bu L. N. et al. (2007) и Wojtyniak K. et al. (2017) не отметили какого-либо существенного влияния *L. casei rhamnosus* Lcr35 по сравнению с плацебо на абдоминальную боль (MD –2,13, 95% CI –7,12 to 2,87) [71, 72]. Tabbers M. M. et al. (2011) сообщили об отсутствии существенной разницы между контролем и *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 (54.2 vs. 58.3%, соответственно, OR0.97, 95% CI 0.56 to 1.69, p=0.92) [69].

В последние годы появились работы, демонстрирующие эффективность фекальной трансплантации микробиоты (ФТМ), представляющей процесс трансплантации кишечных бактерий и бактериофагов, содержащихся в кале здорового человека или

нескольких здоровых людей, реципиенту, страдающему тем или иным заболеванием. Этот метод лечения успешно применяется при инфекции, вызванной бактерией *C. difficile*, прежде всего, при псевдомембранозном колите. Первые публикации об использовании данного метода лечения при этом заболевании появились в 1958 г. Далее ФТМ начали применять при воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме раздраженного кишечника. На ранних этапах изучения потенциальной эффективности ФТМ при таких внекишечных заболеваниях, как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, аутизм, депрессия, печеночная энцефалопатия.

В последние годы появились публикации о результатах использования ФТМ у взрослых пациентов с хроническими запорами [73]. Участники исследования получали ФТМ через назоеюнальный зонд 3 дня подряд. После ФТМ рекомендован прием растворимых пищевых волокон в течение 4 недель (по 8 г 2 раза в день). Оценивались частота клинических улучшений и ремиссий, симптомы, связанные с запорами, частота дефекации в неделю, время толстокишечного транзита и индекс качества жизни желудочно-кишечного тракта (GIQLI) в течение 12-недельного наблюдения. В результате исследования отмечено клиническое улучшение и достигнута ремиссия у пациентов с запорами в 66,7 и 42,9%, соответственно. У них наблюдалось увеличение частоты стула с $1,7 \pm 0,5$ в неделю до $4,8 \pm 2,1$ раз в неделю ($p < 0,05$) и улучшение консистенции стула после ФТМ в сочетании с волокнами. Достигнуто ускорение времени прохождения содержимого по толстой кишке с $81,9 \pm 9,5$ до $53,5 \pm 11,2$ ч на 12-й неделе. Во время наблюдения пациенты чувствовали себя удовлетворенными улучшением GIQLI. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

Наблюдение за взрослыми пациентами с хроническими запорами, применивших 6-дневные процедуры ФТМ повторно в течение первых 3 месяцев и растворимые пищевые волокна (пектин) ежедневно, показало достижение клинической ремиссии и улучшение на 4-й неделе у 69,0% и 75,9% пациентов, соответственно. В конце исследования (спустя 1 год) 48% пациентов продолжали иметь по крайней мере три полной спонтанной дефекации в неделю, а 59% пациентов показали клинические улучшения [74].

Аналогичных работ применения ФТМ при запорах у детей не найдено.

Медикаментозная терапия хронических функциональных запоров регламентируется рекомендациями ESPGHAN, NASPGHAN (2014), Rome-IV (2016) [12, 21]. Наиболее выраженный эффект среди препаратов, рекомендуемых в лечении запора, дают слабительные средства. Среди известных слабительных препаратов – средства, размягчающие фекалии, стимулирующие средства и средства, увеличивающие объем кишечного содержимого. В педиатрической практике широко используются препараты последней группы. Эти препараты еще называются осмотическими слабительными.

Класс стимулирующих слабительных средств, состоящий из нескольких лекарств и препаратов трав, получил свое название потому, что в прошлом стимулирующее влияние на моторику считалось основным механизмом их действия. В настоящее время выяснено, что, помимо стимуляции моторики тонкой кишки, представители этого класса воздействуют на транспортные системы слизистой оболочки [75]. К стимулирующим слабительным относятся препараты сенны, крушины, ревеня (активное вещество антрагликозиды), бисакодил, пикосульфат натрия, алоэ, фенолфталейн (активное вещество – производные дифенилметана), а также касторовое масло, гидроокиси жирных кислот, желчные кислоты.

При длительном приеме препаратов этой группы имеется риск развития постоянной секреторной диареи с потерей жидкости и электролитными нарушениями. Антрагликозиды, содержащиеся в этих препаратах, способствуют аллергическим реакциям, развитию лекарственной диареи с метаболическими нарушениями; имеется риск возникновения меланоза толстой кишки. При длительном применении – эффект привыкания. Дифенолы или дифенометаны оказывают канцерогенный и токсический эффекты [76].

Доказано, что препараты этой группы не следует употреблять длительно и регулярно. Прежде всего, это связано с развитием толерантности к терапии: по мере увеличения продолжительности лечения ее эффективность снижается [77]. Кроме того, при ежедневном приеме не удается достичь должного объема кишечного содержимого, с этим связано появление схваткообразных болей в животе, тенезмов.

Секреторные слабительные (препараты сенны, бисакодил и т.п.) имеют уровни доказательности В, С и назначаются, в основном, при запорах с низкой пропульсивной активностью кишечника [78, 79]. В детской практике препараты этой группы используются редко.

Наибольшая доказательная база об эффективности при функциональных запорах у детей имеется по 2-м препаратам из группы осмотических слабительных – по лактулозе и полиэтиленгликолю (ПЭГ) или макроголу. Они же включены в рекомендации лечения детей с функциональными запорами [12]. Лактулоза и полиэтиленгликоль увеличивают частоту стула и улучшают консистенцию кала у пациентов с хроническим запором (уровень рекомендации А) [80].

Лактулоза продемонстрировала свою клиническую эффективность в многочисленных клинических исследованиях [81–84]. В многочисленных РКИ показана клиническая и затратная эффективность, а также безопасность длительного (от 6 месяцев до 2 лет) приема ПЭГ [85–88]. В педиатрической практике ПЭГ является препаратом первого ряда [66, 89], а о безопасности ПЭГ свидетельствует возможность применения с 6 месяцев [86].

В отличие от большинства слабительных препаратов, при приеме слабительных с осмотическим действием (ПЭГ и лактулозы) не происходит раздражения хеморецепторов слизистой оболочки и ее повреждения даже при длительном применении

препаратов. Быстрота наступления эффекта зависит от дозы. Высокая эффективность ПЭГ и лактулозы, отсутствие серьезных побочных реакций делают эти препараты наиболее предпочтительными слабительными средствами, применяемыми при лечении хронических запоров у детей.

В ободочной кишке лактулоза расщепляется под действием микробиоты кишечника на низкомолекулярные органические кислоты, что приводит к понижению pH в просвете толстой кишки. Наряду с этим увеличивается объем каловых масс. Это приводит к размягчению стула и стимулирует перистальтику кишечника. В результате препарат оказывает слабительный эффект и нормализует работу кишечника.

ПЭГ образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишки, увеличивая содержание жидкости в химусе, стимулируя механо-рецепторы, улучшая, тем самым, перистальтику кишечника. ПЭГ увеличивает объем химуса, предупреждает потерю электролитов с калом. Вследствие этого восстанавливается рефлекс эвакуации и нормализуется дефекация. Макрогол не абсорбируется, не метаболизируется, не изменяет кислотность химуса. Благодаря высокой молекулярной массе, ПЭГ не всасывается и не метаболизируется в ЖКТ, а также не вызывает структурных изменений толстой кишки и привыкания. При регулярном приеме ПЭГ обладает важным для слабительных средств свойством – способствует восстановлению естественных позывов на дефекацию и сохраняет регулярный стул, не требуя увеличения дозировки.

Метаанализ двух исследований (101 пациент), сравнивающих эффективность применения ПЭГ по сравнению с плацебо, показал значительное увеличение частоты дефекаций в неделю при приеме ПЭГ (MD2,61 стула в неделю, 95% CI 1,15–4,08) [89]. При сравнении ПЭГ с лактулозой, (6 исследований с 465 участниками) показано значительно большее количество стула в неделю в группе детей с ПЭГ (MD0,70, 95% CI 0,10–1,31), хотя последующее наблюдение за ними было коротким. Пациенты, получавшие ПЭГ, значительно реже нуждались в дополнительной слабительной терапии.

Сао Y., Liu S. M. (2018) демонстрировали, что после 6 недель лечения лактулозой у детей были лучшие результаты в суточной частоте стула ($p < 0,01$) и консистенции стула ($p < 0,01$) по сравнению с плацебо [90].

Считается, что при использовании осмотических слабительных эффект зависит от дозы. Участники, получая ПЭГ в дозе 0,7 г/кг имели значительно большую кратность стула в неделю, чем принимавшие ПЭГ в более низкой дозе (0,3 г/кг) (1 исследование, 90 участников, MD1.30, 95% CI 0.76 to 1.84) [89].

Проведенное проспективное контролируемое исследование у детей с функциональным запором показало положительный эффект, как на более высокой дозе лактулозы (10 г/15 мл) 4–6 мл/кг/день (максимально – 120 мл/сут), так и в группе детей, получавших макрогол (ПЭГ 4000) в дозе 1–1, 5 г/кг (макс. 30 г / сут). Обе группы получали лечение в течение 6 дней до разрешения запора. Никакие серьезные неблагоприятные случаи не были отмечены [91].

После достижения регулярности опорожнения кишечника мягким стулом основное внимание в лечении детей с хроническими функциональными запорами должно быть уделено предотвращению рецидивов. Поддерживающая терапия должна быть начата сразу после ликвидации запоров с противорецидивной целью. Более эффективными в профилактике запоров являются лекарственные препараты, чем только изменение образа жизни и поведения в лечении запоров.

В доступной литературе достаточно мало данных о профилактике запоров с помощью препаратов. Считается, что лучший эффект в профилактике запоров у детей имеют осмотические слабительные, такие как лактулоза, сорбитол, ПЭГ в дозе 1/3–1/2 от терапевтической [12]. Минеральные масла при всей эффективности ограниченно используются в педиатрической практике и для профилактики функциональных запоров у детей не могут быть рекомендованы.

Немаловажное значение в профилактике функциональных запоров – это выявление факторов риска, причины и их устранение. При их сохранении – терапия и профилактика запоров будет недостаточно эффективной. В целом, при хроническом функциональном запоре – благоприятный исход и прогноз. При сохранении провоцирующих факторов, отсутствии лечения возможно развитие мегаколон, рецидивирующих анальных трещин, геморроя, энкопреза.

Литература | References

1. Lewis M. L. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. – 2016, Vol. 177, pp.39–43. e3.
2. Robin S. G. et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *The Journal of pediatrics*. – 2018, Vol. 195, pp.134–139.
3. Beaudry-Bellefeuille I., Booth D., Lane S. J. Defecation-specific behavior in children with functional defecation issues: A systematic review. *The Permanente Journal*. – 2017, Vol. 21, pp.17–47
4. Дубровская М. И. Современное состояние проблемы функциональных расстройств пищеварительного тракта у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 26–31.
5. Dubrovskaya M. I. Current Data on Digestive Functional Disorders in Infants. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*. – 2013. – Vol. 12, no.4. – Pp. 26–31.
6. Mugie S., Benninga M. A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. – 2011, Vol. 25, no.1, pp.3–18.
7. Huang R., Ho S. Y., Lo W. S., Lam T. H. Physical activity and constipation in Hong Kong adolescents. *Plos one*. – 2014, Vol. 9, no.2, pp.e90193.

7. Okuda M., Kunitsugu I., Yoshitake N., Sasaki S. The relationship between functional constipation and dietary habits in school-age Japanese children. *Journal of nutritional science and vitaminology*. – 2019, Vol. 65, no.1, pp.38–44.
8. Vandeplass Y. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatrica*. – 2016, Vol. 105, no.3, pp.244–252.
9. Uc A., Hyman P.E., Walker L.S. Functional gastrointestinal disorders in African American children in primary care. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2006, Vol. 42, no.3, pp.270–274.
10. Levy E. I., Lemmens R., Vandeplass Y., Devreker T. Functional constipation in children: challenges and solutions. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. – 2017, Vol. 8, pp.19–27.
11. Думова Н. Б., Кручина М. К. Функциональный запор у детей разных возрастных групп //РМЖ. – 2012. – Т. 20. – № 15. – С. 792–799.
Dumova N. B., Kruchina M. K. Functional constipation in children of different age groups. *RMJ*. – 2012. – Vol. 20, no.15. – Pp. 792–799.
12. Tabbers M. M. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2014, Vol. 58, no.2, pp.258–274.
13. Цветкова Л. Н., Мухина Ю. Ф., Цветков П. М., Горячева О. А. Механизм формирования и особенности течения хронического запора у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 8–13.
Tsvetkova L. N., Mukhina Yu. F., Tsvetkov P. M., Goryacheva O. A. The mechanism of formation and features of the course of chronic constipation in children. *Pediatrjournal*. – 2017. – Vol. 96, no. 6. – P. 8–13.
14. Elshimy N. et al. Outcome in children under 5 years of age with constipation: a prospective follow-up study. *International journal of clinical practice*. – 2000. Vol. 54, no.1, pp.25–27.
15. Colombo J.M., Wassom M. C., Rosen J.M. Constipation and Encopresis in Childhood. *Pediatr Rev*. – 2015. Vol.36. – № 9. – С. 392–401.
16. Blackmer A. B., Farrington E. A. Constipation in the pediatric patient: an overview and pharmacologic considerations. *Journal of Pediatric Health Care*. – 2010. Vol. 24, no.6, pp.385–399.
17. Loening-Baucke V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and faecal soiling. *Gut*. – 1989. Vol. 30, no.7, pp.999–1006.
18. Loening-Baucke V., Cruikshank B., Savage C. Defecation dynamics and behavior profiles in encopretic children. *Pediatrics*. – 1987, Vol. 80, no.5, pp.672–679.
19. Liu L. W. C. Chronic constipation: current treatment options. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2011, Vol. 25, no. Suppl B, pp.22B–28B.
20. Рак [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения, 2019. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Дата обращения: 05.08.2019)
Cancer [Electronic resource] World Health Organization, 2019. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Date of access: 05.08.2019)
21. Hyams J. S. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. – 2016, Vol. 150, no.6, pp.1456–1468. e2.
22. Mugie S. M., Di Lorenzo C., Benninga M. A. Constipation in childhood. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2011, Vol. 8, no.9, pp.502–511.
23. Sadjadei N. et al. Anti-TTG among children with chronic functional constipation unresponsive to 6 weeks of treatment of constipation. *Arquivos de gastroenterologia*. – 2017, Vol. 54, no.3, pp.197–200.
24. Allen P., Lawrence V.N. Pediatric Functional Constipation. StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2019.
25. Marx M. et al. Functional gastrointestinal disorders: update on the Rome IV criteria. *Revue medicale suisse*. – 2018, Vol. 14, no.616, pp.1512–1516.
26. Zeevenhooven J., Koppen I. J. N., Benninga M. A. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. – 2017, Vol. 20, no.1, pp.1–13.
27. Хавкин А. И. и др. Функциональные расстройства пищеварения у детей раннего возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 1 (101). – С. 80–94.
Khavkin A. I. et al. Functional digestive disturbances in infants: working protocol of diagnostic and treatment. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2014; 101 (1):80–94.
28. Inan M. et al. Factors associated with childhood constipation. *Journal of paediatrics and child health*. – 2007, Vol. 43, no.10, pp.700–706.
29. Jennings A., Davies G. J., Costarelli V., Dettmar P. W. Dietary fibre, fluids and physical activity in relation to constipation symptoms in pre-adolescent children. *Journal of child health care*. – 2009, Vol. 13, no.2, pp.116–127.
30. Asakura K., Masayasu S., Sasaki S. Dietary intake, physical activity, and time management are associated with constipation in preschool children in Japan. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. – 2017, Vol. 26, no.1, pp.118–129.
31. Portalatin M., Winstead N. Medical management of constipation. *Clinics in colon and rectal surgery*. – 2012, Vol. 25, no.01, pp.12–19.
32. Chan M. F. et al. Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk Population Study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. – 2007, Vol. 16, no.5, pp.900–905.
33. Driessen L. M. et al. Preschool physical activity and functional constipation: the Generation R study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2013, Vol. 57, no.6, pp.768–774.
34. Boilesen S. N. et al. Water and fluid intake in the prevention and treatment of functional constipation in children and adolescents: is there evidence?. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. – 2017, Vol. 93, no.4, pp.320–327.
35. Захарова И. Н., Андрюхина Е. Н. Запоры у детей раннего возраста: современные подходы к терапии // Медицинский совет. – 2011. – № 9–10, pp.122–129.
Zakharova I. N., Andryukhina E. N. Modern approaches to treatment of constipation in young children. *Med-sovet*. – 2011, no.9–10. – Pp. 122–129.
36. Wald A. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2008, Vol. 28, no.7, pp.917–930.

37. Williams C. L., Bollella M., Wynder E. L. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*. – 1995, Vol. 96, no.5, pp.985–988.
38. de Moraes M. B., Maffei H. V. L. Constipação intestinal. *J Pediatr*. – 2000, Vol. 76, no.2, pp.147–156.
39. Lee W. T. K. et al. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: A community-based study. *Journal of paediatrics and child health*. – 2008, Vol. 44, no.4, pp.170–175.
40. Chan J. S. H. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*. – 2005, Vol. 11, no.6, pp.431–436.
41. Ternent C. A. et al. Practice parameters for the evaluation and management of constipation. *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2007, Vol. 50, no.12, pp.2013–2022.
42. Schiller L. R. Review article: the therapy of constipation// *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2001, Vol. 15, no.6, pp.749–763.
43. Dreher M. Whole fruits and fruit fiber emerging health effects. *Nutrients*. – 2018, Vol. 10, no.12, pp.1833.
44. Slavin J. L., Lloyd B. Health benefits of fruits and vegetables. *Advances in nutrition*. – 2012, Vol. 3, no.4, pp.506–516.
45. Veronese N. et al. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The American journal of clinical nutrition*. – 2018, Vol. 107, no.3, pp.436–444.
46. Miller V. et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. – 2017, Vol. 390, no.10107, pp.2037–2049.
47. Dreher M. L. Connection between fiber, colonic microbiota, and health across the human life cycle. *Dietary Fiber in Health and Disease*. – Humana Press, Cham, 2018, pp.67–93.
48. Suares N. C., Ford A. C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011, Vol. 33, no.8, pp.895–901.
49. Bijkerk C. J. et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2004, Vol. 19, no.3, pp.245–251.
50. Padayachee A., Day L., Howell K., Gidley M. J. Complexity and health functionality of plant cell wall fibers from fruits and vegetables. *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2017, Vol. 57, no.1, pp.59–81.
51. Xu L., Yu W., Jiang J., Li N. Clinical benefits after soluble dietary fiber supplementation: a randomized clinical trial in adults with slow-transit constipation. *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2014, Vol. 94, no.48, pp.3813–3816.
52. Kelsay J. L., Behall K. M., Prather E. S. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects I. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen, and fat. *The American journal of clinical nutrition*. – 1978, Vol. 31, no.7, pp.1149–1153.
53. Venancio V. P. et al. Polyphenol-rich Mango (*Mangifera indica* L.) Ameliorate Functional Constipation Symptoms in Humans beyond Equivalent Amount of Fiber. *Molecular nutrition & food research*. – 2018, Vol. 62, no.12, pp.1701034.
54. Lever E. et al. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2014, Vol. 40, no.7, pp.750–758.
55. Attaluri A. et al. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011, Vol. 33, no.7, pp.822–828.
56. Rush E. C., Patel M., Plank L. D., Ferguson L. R. Kiwifruit promotes laxation in the elderly. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. – 2002, Vol. 11, no.2, pp.164–168.
57. Chan A. O. O., Leung G., Tong T., Wong N. Y. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients. *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2007, Vol. 13, no.35, pp.4771–4775.
58. Cozma-Petruț A., Loghin F., Miere D., Dumitrașcu D. L. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients!. *World journal of gastroenterology*. – 2017, Vol. 23, no.21, pp.3771–3783.
59. Tabbers M. M., Benninga M. A. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ clinical evidence*. – 2015, Vol. 2015.
60. Axelrod C., Saps M. The role of fiber in the treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Nutrients*. – 2018, Vol. 10, no.11. – e.1650.
61. Huang L., Zhu Q., Qu X., Qin H. Microbial treatment in chronic constipation. *Science China Life Sciences*. – 2018, Vol. 61, no.7, pp.744–752.
62. Zhao Y., Yu Y. B. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. – 2016, Vol. 5, no.1, pp.1130.
63. Zhu L. et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiological genomics*. – 2014, Vol. 46, no.18, pp.679–686.
64. de Meij T. G. J. et al. Characterization of microbiota in children with chronic functional constipation. *PLoS One*. – 2016, Vol. 11, no.10, pp.e0164731.
65. Wojtyniak K., Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *European journal of pediatrics*. – 2017, Vol. 176, no.9, pp.1155–1162.
66. Coccorullo P. et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of pediatrics*. – 2010, Vol. 157, no.4, pp.598–602.
67. Guerra P. V. P. et al. Pediatric functional constipation treatment with Bifidobacterium-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2011, Vol. 17, no.34, pp.3916–3921.
68. Banaszkievicz A., Szajewska H. Ineffectiveness of Lactobacillus GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *The Journal of pediatrics*. – 2005, Vol. 146, no.3, pp.364–369.
69. Tabbers M. M. et al. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatrics*. – 2011, Vol. 127, no.6, pp.e1392–e1399.
70. Sadeghzadeh M. et al. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *International journal of pediatrics*. – 2014, Vol. 2014 – e.937212.
71. Bu L. N. et al. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatrics International*. – 2007, Vol. 49, no.4, pp.485–490.
72. Wojtyniak K., Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in the management of functional constipation in children: a randomized

- trial. *The Journal of pediatrics*. – 2017, Vol. 184, pp.101–105. e1.
73. Ge X. et al. Fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber for treatment of slow transit constipation: a pilot study. *Archives of medical research*. – 2016, Vol. 47, no.3, pp.236–242.
 74. Zhang X. et al. Long-term follow-up of the effects of fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber as a therapeutic regimen in slow transit constipation. *Science China Life Sciences*. – 2018, Vol. 61, no.7, pp.779–786.
 75. Пасечников В.Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого. *Фарматека*. – 2003. – № 10. – С. 16–23.
Pasechnikov V.D. Functional constipation caused by delayed transit of intestinal contents. *Pharmateca*. – 2003, no.10. – С. 16–23.
 76. Маев И. В. и др. Хронический запор, подходы к постановке диагноза и лечению // *Фарматека*. – 2011. – № 12. – С. 74–79.
Maev I. V. et al. Chronic constipation, approaches to diagnosis and treatment. *Pharmateca*. – 2011, no.12. – Pp. 74–79.
 77. Азафонова Н. А., Яковенко Э.П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия // *РМЖ*. – 2010. – Т. 18, no.28. – С. 1735–1741.
Agafonova N. A., Yakovenko E. P. Chronic constipation Syndrome in patients abusing laxatives of irritating action. *RMJ*. – 2010. – Vol. 18, no.28. – Pp. 1735–1741.
 78. Müller-Lissner S. et al. Bisacodyl and sodium picosulfate improve bowel function and quality of life in patients with chronic constipation – analysis of pooled data from two randomized controlled trials. *Open Journal of Gastroenterology*. – 2017, Vol. 7, no.01, pp.32–43.
 79. Johanson J. F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2007, Vol. 25, no.5, pp.599–608.
 80. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. American College of Gastroenterology Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology*. – 2005, Vol. 100. – S1–S4.
 81. Потапов А. С., Полякова С.И. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей // *Вопросы современной педиатрии*. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 65–70.
Potapov A. S., Polyakova S. I. The possibility of using lactulose in the treatment of chronic constipation in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*. – 2003. – Vol. 2, no.2. – Pp. 65–70.
 82. Цветкова Л. Н. Эффективность лактулозы в коррекции запоров у детей // *Детская и подростковая реабилитация*. – 2011. – Т. 2. – № 17. – С. 71–77.
Tsvetkova L. N. Lactulose efficiency in correction constipation in children. *Child and adolescent rehabilitation*. – 2011. – Vol. 2, no.17. – Pp. 71–77.
 83. Cash B.D., Lacy B. E. The interventions included in the review were: lactulose compared with constipation. *Gastroenterology and Hepatology*. – 2006, Vol. 2, no.10, pp.736–749.
 84. Kokke F. T. M. et al. A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2008, Vol. 47, no.5, pp.592–597.
 85. DiPalma J. A., vB Cleveland M., McGowan J., Herrera J. L. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *The American journal of gastroenterology*. – 2007, Vol. 102, no.7, pp.1436–1441.
 86. Candy D., Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Archives of disease in childhood*. – 2009, Vol. 94, no.2, pp.156–160.
 87. Chen S. L. et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis. *Medicine*. – 2014, Vol. 93, no.16 – e.65.
 88. Mínguez M., Lopez-Higueras A., Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2016, Vol. 108, pp.790–806.
 89. Gordon M. et al. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol.17. – № 8. – CD009118.
 90. Cao Y., Liu S. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Medicine*. – 2018, Vol. 97, no.52. – e13794.
 91. Shatnawi M. S. et al. Lactulose versus polyethylene glycol for disimpaction therapy in constipated children, a randomized controlled study. *Sudanese journal of paediatrics*. – 2019, Vol. 19, no.1, pp.31–36.