Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Красноярский государственный медицинский

университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства

здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Фалалеева С.О.

Реферат

На тему: «Функциональные расстройства ЖКТ у детей раннего возраста»

Выполнила: Мешкова Ю.О.

Клинический ординатор 2 года обучения

специальность неонатология

г. Красноярск, 2021 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ……………………………………………………………..…….....3

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПЩЕВАРЕНИЯ ………………………..……....……………...…..........4

КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ………………………………….………………………........7

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПИЩЕВАРЕНИЯ……………………………………..…..13

МЛАДЕНЧЕСКАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ……………………………………......14

МЛАДЕНЧЕСКАЯ КОЛИКА, ……………………………………..………..21

МЛАДЕНЧЕСКАЯДИСХЕЗИЯ.………………… …………………………...24

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР……………………………………………….25

ЛЕЧЕНИЕ……………………………………………………………………….26

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…………………………………………………………….…...31

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….………………………………………………..32

**ВВЕДЕНИЕ**

 По определению, ФНП представляют устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающихся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза, в определенных социально-средовых условиях и (или) при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности [1].

Понятие «мукозальный гомеостаз» включает эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения энтеральной нервной системы, слизь, пристеночную микробиоту. Важно отличать два созвучных и некоторым образом связанных между собой понятия – нарушение функции и функциональные нарушения. Нарушение функции того или иного органа может быть обусловлено любой причиной, в том числе и органическим его повреждением.

 Функциональные нарушения (ФН) следует рассматривать как частный случай нарушения функции органа, который в дебюте не связан с его органическим повреждением [2, 3]. Выраженные и длительно сохраняющиеся ФН, а именно изменения моторной функции ЖКТ, переваривания и всасывания пищевых веществ, а также модификация состава кишечной микробиоты и иммунной системы часто способствуют эволюции ФН в органическую патологию [4–6]. Таким образом, функциональные нарушения органов пищеварения, манифестировав как «безобидное состояние» у младенца, к школьному и зрелому возрасту могут приобретать выраженные черты органической патологии. В настоящее время отмечена ассоциация младенческих упорных срыгиваний с Helicobacter pylori, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), пищеводом Barrett’s и/или esophageal adenocarcinoma [7, 8], а младенческих колик – с мигренью и аллергией в старшем возрасте [9, 10].

**ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПЩЕВАРЕНИЯ**

Высокая распространенность ФНП у младенцев преимущественно обусловлена анатомо-физиологическими и морфологическими особенностями детского организма .

С современных позиций ФНП характеризуются нарушением связи между центральной (головной мозг) и энтеральной нервной системой, обеспечивающей функционирование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так называемая ось «мозг – кишка») [11]. Отмечено, что данное взаимодействие находится под контролем сложной системы двусторонней связи. Исследования, проведенные с использованием молекулярно-генетических методов, демонстрируют, что кишечная микробиота через афферентные и эфферентные нервные волокна способна контактировать с этой осью.

 Полученные данные позволили расширить понятие «кишка  – мозг» на более емкое: «мозг  – кишечник  – микробиота» и установить, насколько количественные и качественные сдвиги в микробиоценозе кишки способствуют формированию как нормальных, так и патологических состояний [12].

 Энтеральная микробиота оказывает существенную роль в развитии и сохранении как сенсорных, так и моторных функций кишечника: опосредованно через влияние на рецепторы эпителиальных клеток и непосредственно за счет стимуляции нейрональных клеток в lamina propria (собственная пластинка слизистой оболочки кишечника), особенно при усилении проницаемости кишки [13].

 Проникновение с lamina propria любых агентов в подслизистый слой кишечника ассоциируется с активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих действие на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности [14, 15].

 Хорошо известно, что массивная микробная контаминация в первые часы и дни жизни младенца обеспечивает становление и созревание его иммунной системы. В свою очередь, и иммунная система новорожденного влияет на нестабильный кишечный микромир. Отношения комменсальных микроорганизмов с иммунокомпетентными клетками кишечника способствуют укреплению защитного барьера, формированию пищевой и иммунологической толерантности. Данная взаимосвязь происходит путем активации или деактивации toll-like рецепторов (TLR) на тучных клетках и Т-лимфоцитах, с последующей дифференцировкой Т-лимфоцитов, индукцией секреции про- и противовоспалительных интерлейкинов и цитокинов, стимуляцией B-клеток в брыжеечных лимфатических узлах и выработкой секреторного IgA, а также снижения проницаемости эпителия кишки и ингибирования патогенов [16–18].

Аномальная гастроинтестинальная колонизация младенца (рождение путем операции кесарева сечения, оказание реанимационных пособий, позднее прикладывание к груди матери и т. д.) может стать причиной развития патологического воспалительного процесса и повышенной проницаемости слизистой оболочки кишки, нарушения моторной и секреторной функций кишки, а также повышенной болевой чувствительности. Показано, что в процессе воспаления иммунные клетки (лимфоциты) высвобождают активные молекулы и провоспалительные медиаторы (простагландины, цитокины). В это же время нейроны, расположенные в подслизистом и мышечном слоях кишки, а также задних рогах спинного мозга, для этих иммунных медиаторов (цитокинов, гистамина, PARS и др.) экспрессируют рецепторы – toll-like рецепторы (TLR). Эти рецепторы, как и TLR лимфоцитов, распознают липополисахаридный компленкс грамотрицательных бактерий и некоторых вирусов и реагируют развитием болевой реакции.

Таким образом, TLR не только иммунокомпетентных клеток, но и чувствительных нейронов ЭНС (подслизистого и мышечного сплетении ЖКТ), и нейронов задних рогов спинного мозга способны отвечать как на воспалительные стимулы, так и непосредственно активированы бактериальными и быть вирусными агентами, участвуя в процессе коммуникации макроорганизма с микробиотой [19, 20].

Клинически данные иммуноморфологические изменения проявляются различными формами пищевой непереносимости и синдромами функциональных гастроинтестинальных нарушений [18].

**КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

Римский консенсус IV пересмотра (2016) сохранил нозологические формы функциональных расстройств органов пищеварения, выделенные педиатрической рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) в отдельную категорию (категория G)  – «младенческие функциональные гастроинтестинальные нарушения», свойственные новорожденным и младенцам первых лет жизни (toddler – ребенок, начинающий ходить):

■ Gl. Младенческая регургитация (срыгивания)

 ■ G2. Синдром руминации

 ■ G3. Синдром циклической рвоты

 ■ G4. Младенческие колики

 ■ G5. Функциональная диарея

 ■ G6. Младенческая дисхезия

 ■ G7. Функциональный запор

Из представленных синдромов в периоде новорожденности преимущественно манифестируют синдром регургитации (срыгивания), кишечные колики, младенческая дисхезия. В случае функционального запора следует помнить о том, что чем меньше возраст ребенка, тем более высоким является риск наличия анатомических аномалий или органического поражения. Например, задержка отхождения мекония в течение первых двух суток жизни, может указывать на болезнь Гиршпрунга или муковисцидоз [6].

 Чаще данные синдромы наблюдаются в различных комбинациях, реже - как один изолированный синдром (2, 7]. Сочетание гастроинтестинальных симптомов у одного ребенка является вполне закономерным, поскольку причины, приводящие к их развитию, оказывают влияние на различные процессы, протекающие в организме малыша, и часто лежат вне пораженного органа.

К таким причинам со стороны ребенка можно отнести:

-перенесенную антенатальную и перинатальную хроническую гипоксию;

-морфологическую и (или) функциональную незрелость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- более поздний старт развития вегетативной, иммунной и ферментных систем пищеварительной трубки, особенно тех ферментов, которые принимают участие в процессе гидролиза протеинов, липидов, дисахаридов; --низкий уровень бифидобактерий и лактобацилл с индуцированием роста условно-патогенных протеолитических и газообразующих бактерий в структуре кишечнои микробиоты;

-не соответствующее возрасту питание: раннее введение молочной смеси, особенно без учета гестационноrо возраста, анатомо-физиологических особенностей и анамнеза;

- недостаток или избыток питья в рационе и т.д.;

становление ритма сон-бодрствование.

Со стороны матери:

-отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;

- высокий уровень тревожности;

-возраст и образование;

-любая стрессовая ситуация (эмоциональная, физическая, психическая);

 - гормональная перестройка в организме кормящеи женщины;

-погрешности в питании кормящей матери;

-нарушение техники кормления малыша (перекорм, неправильное разведение молочных смесей);

-вредные привычки женщины как во время беременности, так и во время кормления грудью (табакокурение).

В Римских критериях IV пересмотра отмечено, что причиной развития функциональных нарушений пищеварения служит расстройство в «оси мозг-кишка-микробиота».

Развитие неонатальной микробиоты кишечника обеспечивает формирование и созревание иммунной системы младенцев, и неонатальная иммунная система оказывает влияние на неокрепший кишечный микробиоценоз. В результате воздействия бактерий на иммунокомпетентные клетки кишечника происходит укрепление защитного барьера и формирование пищевой и иммунологической толерантности за счет активации или деактивации Toll-like рецепторов (TLR), тучных клеток, Т-лимфоцитов с их дифференцировкой, индукцией секреции про- и противовоспалительных интерлейкинов и цитокинов, а также активацией В-клеток в брыжеечных лимфатических узлах и выработкой секреторного IgA, снижения проницаемости эпителия кишки и ингибирования патогенов [8-10].

 Незрелый онтогенез в двунаправленной взаимосвязи между энтеральной микробиотой, иммунной и нейроэндокринной системами, в результате аномальной колонизации кишечника, может стать причиной развития воспалительного процесса, повышенной проницаемости слизистой оболочки интестинального тракта, нарушений моторной и секреторной функций кишки, а также повышенной болевой чувствительности. Показано, что в процессе воспаления иммунные клетки (лимфоциты) высвобождают активные молекулы и провоспалительные медиаторы (простагландины, цитокины). В это же время нейроны, расположенные в подслизистом и мышечном слоях кишки, а также задних рогах спинного мозга, для этих иммунных медиаторов (цитокинов, гистамина, PARS и др.) экспрессируют рецепторы-toll-like рецепторы (TLR). Эти рецепторы, как и TLR лимфоцитов, распознают липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий и некоторых вирусов. Таким образом, TLR не только иммунокомпетентных клеток, но и энтеральных нейронов (подслизистого и мышечного сплетений ЖКТ), и нейронов спинного мозга способны отвечать как на воспалительные стимулы, так и непосредственно быть активированы бактериальными и вирусными агента ми, участвуя в процессе взаимодействия организма с микробиотой [12]. Клинически данные морфологические изменения проявляются различными формами пищевой непереносимости, функциональными заболеваниями ЖКТ, что отчетливо прослеживается у недоношенных новорожденных.
 Наличие таких диспептических синдромов, как рвота, метеоризм, колики, запор в первые дни-недели жизни младенца чаще служит маркерами органической патологии:

- врожденные пороки развития, как со стороны желудочно-кишечного тракта (пилоростеноз, трахеопищеводный свищ, болезнь Гиршпунrа, синдром Ледда и др.), так и со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и мочевыделительной;

- инфекционные заболевания любой локализации; наследственные нарушения обмена веществ (фенилкетонурия, болезнь кленового сиропа, галактоземия, адреногенитальный синдром - сольтеряющая форма и др.);

-геморрагическая болезнь новорожденных;

- пищевая аллергия, ферменто-и эндокринопатии.

 Далеко не всегда органическая патология манифестирует с первых дней жизни. В то же время выраженные и длительно сохраняющиеся изменения моторной функции ЖКТ, переваривания и всасывания пищевых веществ, а так же модификация состава кишечной микробиоты и иммунной системы способствуют эволюции ФНП в органическую патологию [13-15].

Дебют функциональных нарушений никогда не сопровождается симптомами интоксикации, изменением общего состояния и поведения ребенка. **Клиническое обследование ребенка с синдромами ФНП предусматривает:**

Анализ данных анамнеза и жалоб.

Учет диагностических критериев (Римские критерии IV, 2016).

Оценку физического и нервно-психического развития, неврологического статуса.

Особое внимание обращают на наличие признаков внутричерепной гипертензии.

 Осмотр и оценка состояния органов ЖКТ: живот мягкий, вздут, участвует ли в акте дыхания; контурируются ли петли кишечника через переднюю брюшную стенку; отсутствует или имеется «видимая» перистальтика; есть или отсутствуют перистальтические шумы. Наличие «звука проваливания пищи в пустую бочку», издаваемого младенцем при глотании, требует исключения ахалазии пищевода или кардиоспазма при наличии эзофагита.

Определение размеров печени.

 Уточнение длительности отхождения мекония (для ново рожденного ребенка) и последней дефекации для детей после третьих суток жизни.

По возможности, оценка внешнего вида каловых масс ( степень плотности, цвет, наличие фрагментированного (овечьего) кала, диаметр калового цилиндра).

 Физикальное обследование всех систем.

 При осмотре новорожденного ребенка с ФНП всегда следует помнить о «симптомах тревоги» или «красных флагах», таких как: рождение младенца с задержкой внутриутробного развития, патологическая потеря массы тела, повторные рвоты фонтаном, кровь в рвотных или каловых массах, рвота с желчью, появление желтухи в первые-вторые сутки жизни, гепатомегалия, раннее начало запора (период новорожденности), острая задержка или полное отсутствие дефекации, а также длительное отхождение мекония (более чем через 48 часов после рождения доношенного ребенка), нарушение диуреза, (олиго-или полиурия), необычный запах мочи, подъем температуры или гипотермия, длительный субфебрилитет, нарушение сна, судороги ,необычное поведение малыша а также нарастающая или преходящая неврологическая симптоматика, болезненность при пальпации живота, пассивное напряжение брюшной стенки; наличие токсической эритемы, признаки атопического дерматита; изменения в клиническом анализе крови, мочи , копрограмме, отягощенный анамнез по ВЗК пищевой аллергии, целиакии или язвенной болезни [4 5] .

Диагноз ФНП должен быть диагнозом исключения. Лишь после исключения любой органической патологии, можно с уверенностью говорить о функциональном характере имеющихся нарушении.

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

 Основными направлениями в терапии ФНП у новорожденных следует считать: Общие мероприятия, направленные на создание спокойного психологического климата в окружении младенца, нормализацию образа жизни семьи и ребенка. При этом особое внимание следует уделить разъяснению родителям основных причин ФНП, указав на то, что при морфофункциональной незрелости отдельных функций организма необходимо время для их «созревания». При повышенном уровне тревоги у матери, рекомендовать ей: увеличить продолжительность прогулок и сна; перед кормлением малыша грудью и перед сном принимать теплый душ или ванну с использованием средств, обладающих успокаивающим действием (мята, мелисса, пустырник, пион, лаванда, валерьяна и др.); прием чаев, травяных сборов, настоев, лекарственных настоек с седативным эффектом (новопассит, персен и др.); в некоторых случаях обратиться за консультацией к специалисту (психологу, психотерапевту, психоневрологу). Позитивную роль в снятии напряжения и тревоги играет тихая, спокойная музыка, звучащая в доме. Использовать тот или иной вид постурального положения в зависимости от нозологической формы ФНП. При необходимости и по строгим показаниям назначать медикаментозную терапию. Основным методом терапии ФНП должна быть диетотерапия.

Независимо от вида вскармливания целесообразно совместно с родителями проанализировать режим и технику кормлений, суточный и разовый объем питания и жидкости, которые получает младенец, при использовании молочной смеси - ее соответствие гестационному возрасту и фактической массе тела малыша, правильность выбора (учет анамнеза и функциональных возможностей пищеварительного тракта новорожденного) и приготовления смеси . При вскармливании грудью основные рекомендации направлены на коррекцию рациона матери.

**МЛАДЕНЧЕСКАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ**

В основе функциональных нарушений, проявляющихся синдромом регургитации (срыгивания), руминации или циклической рвоты, лежит гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), который впервые описал Н. Quinke в 1879 г. Как заболевание, а не просто функциональное расстройство, ГЭР стал известен сравнительно недавно. Классическое описание данной патологии и ее позиционной терапии принадлежит Neuhauser и Berenberg, назвавших эту болезнь термином «халазия».

По определению ГЭР - ретроградное перемещение, затекание или заброс желудочного и(или) кишечного содержимого в пищевод. ГЭР подразделяют на физиологический и патологический [16, 17].

Срыгивание (регургитация) - самопроизвольный заброс содержимого желудка в пищевод и ротовую полость, происходящий без усилий и выраженных сокращений мускулатуры брюшной стенки.

Склонность к срыгиваниям одна из характерных черт новорожденных старше двухнедельного возраста и детей первых месяцев жизни. Это обусловлено особенностями строения верхних отделов пищеварительной трубки:

 1. Широкий вход в желудок замыкается не полностью, в то время как пилорический отдел функционально развит хорошо и замыкается полностью.

2. Преимущественно горизонтальное положение малыша формирует особое расположение желудка: пилорический отдел находится выше его дна. К двухнедельному возрасту объем питания малыша значительно увеличивается, и параллельно с этим повышается давление в желудке и свободный заброс содержимого желудка в пищевод.

3. Моторная деятельность желудка и кишечника замедлена по ритму и скорости распространения волн сокращений, перистальтика вялая. Это связано с недостаточным развитием нервно-гуморальных механизмов и слаборазвитым мышечным слоем стенки желудка и кишечника.

 У детей на искусственном вскармливании синдром срыгиваний регистрируется в 1,5-2 раза чаще, чем у получающих молоко матери. Ввиду того, что адаптированная молочная смесь эвакуируется из желудка в течение 3-4 часов, в то время как грудное молоко, «покидает» желудок через 2-2,5 часа. Также в материнском молоке есть все необходимые для переваривания и усвоения ферменты, тогда как ни одна, даже максимально адаптированная молочная смесь, их не содержит.

 Редкие срыгивания небольшим объемом нествороженным молоком , возникающие не позже одного часа после кормления, достаточно часто регистрируются у практически здоровых младенцев. Такие срыгиваниия называют физиологическими (1-2 балла). Частыми причинами таких срыгиваний являются: активное быстрое сосание, аэрофагия, перекорм, нарушение режима кормления; неадекватный подбор смесей, пилороспазм (как один и перинатального поражения ЦНС).

 У части новорожденных детей срыгивания могут частыми и (или) обильными, как цельным, так и створоженным молоком, возникать как во время кормления, так и через 1-2 часа после еды, приводить к гипотрофии. Такой тип срыгиваний обозначают, как упорный (3-5 баллов) [16, 17]. Упорные срыгивания связаны co слабостью нижнего пищеводного сфинктера и аномальной моторики пищевода, приводящих к самопроизвольному забросу желудочного содержимого в пищевод и служащих проявлением патологического ГЭР [16, 18].

В клинической практике понятия «патологический гастроэзофагеальный рефлюкс» и «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) равноценны. В МКБ-Х ГЭРБ представлена как самостоятельная нозологическая единица (XI, К21). Диагноз ГЭРБ включает в себя две формы-ГЭР с эзофагитом (К21.О) и ГЭР без эзофагита (К21.9).

 ГЭРБ включает упорные срыгивания или рвоты. Повышенная секреция желудочного сока и постоянный заброс в пищевод относительно кислого желудочного содержимого способствуют развитию воспалительных изменений слизистой пищевода -эзофагита различной степени тяжести. К клиническим симптомам, позволяющими заподозрить развитие эзофагита относятся: дисфагия, анорексия, плач, беспокойное поведение при кормлении или во время сна, симптом «мокрого пятна» на подушке в проекции угла рта после пробуждения малыша. Появляется данный симптом после второго месяца жизни и обусловлен повышенной саливацией за счет заброса в ротовую полость кислого содержимого желудка, а также раздражения слюнных желез.

У младенцев с ГЭРБ нередко формируются различные бронхолегочные осложнения (рецидивирующая пневмония), ночной спастический кашель, отоларингологические проблемы (средние отиты, хронический или рецидивирующий стридор, ларингоспазм, хронические синуситы, ларингиты, стенозы гортани), ночные апноэ, требующие проведения реанимационных мероприятий [19, 20].

В соответствии с международным опытом интенсивность срыгиваний оценивают по пятибалльной шкале отражающей совокупную характеристику частоты и объема срыгивании. От срыгиваний носящих пассивныи характер следует отличать рвоту. Рвота - рефлекторный акт стремительного выталкивания содержимого желудка наружу через рот или нос иногда вместе с содержимым кишечника) осуществляемый с участием рвотного центра, который расположен в продолговатом мозге на дне IV желудочка и представлен собственно рвотным центром и пусковой хеморецепторной зоной, реагирующей непосредственно на воздействие нейрогуморальных факторов.

 Акт рвоты сопровождается вегетативно-сосудистыми реакциями: побледнением или покраснением лица, кашлем ,учащением или урежением дыхания. Данные симптомы развиваются в результате раздражения сосудодвигательного, кашлевого и дыхательного центров, расположенных вблизи рвотного центра [17, 20].

Обычно рвоте предшествует тошнота. Возможны как тошнота без рвоты, так и рвота без тошноты. У младенцев тошнота проявляется беспокойством, высовыванием языка, чередующимися покраснением и побледнением кожи лица [17]. По механизму развития выделяют три основных варианта рвоты:

1. Центральная (при поражении головного мозга и его оболочек любой этиологии). Возбуждение рвотного центра происходит под влиянием более высоких отделов ствола мозга и корковых центров по эфферентным волокнам.

2. Гематогенно-токсическая (при накоплении в крови продуктов нарушенного обмена или при попадании в кровь различных ядов, раздражающих и лекарствен ных веществ, токсинов микробного и вирусного про исхождения). В раннем неонатальном периоде данный вариант рвоты встречается при геморрагической бо лезни новорожденных и наследственных нарушениях обмена веществ.

3. Висцеральная (рефлекторная), как правило, связанная с патологией ЖКТ любой этиологии и локализации. При втором и третьем вариантах рвоты импульсы при раздражении рефлексогенных зон (желудочно-кишечный тракт, сосуды брыжейки, глотка, желчевыводящие пути, сердечно-сосудистая система) передаются по афферентным волокнам блуждающего и чревного нерва к центру. Эфферентные импульсы к органам брюшной полости идут по V, IX, Х парам черепно-мозговых нервов, а через спинной мозг к поперечнополосатой мускулатуре, грудной клетке и брюшной стенке.

 При акте рвоты диафрагма, межреберные мышцы и наружные косые мышцы живота сокращаются одновременно , создавая положительное давление в брюшной и грудной полостях . Голосовая щель закрывается. Происходит расслабление верхнего пищеводного сфинктера, расширение брюшного отдела пищевода и сокращение привратника, что способствует быстрому выходу пищи через рот .

 При рвоте нарушается моторика ЖКТ. Тонус дна желудка и общая перистальтическая активность снижается. Тонус двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки повышается, что приводит к забросу дуоденального содержимого в желудок. Кроме нарушения тонуса тонкой кишки, при рвоте наблюдается и ее антиперистальтика. Клинически это проявляется наличием кишечного содержимого в рвотных массах.

 Лечение синдрома срыгиваний и ГЭРБ включает ряд этапов, куда входят: Разъяснительная работа и психологическая поддержка родителей. Положительный психологический контакт врача с родителями может снять необходимость в каких либо дальнейших мероприятиях .

 Позиционная (постуральная) терапия. Изменение положения тела новорожденного ребенка способствует более быстрому прохождению пищи в желудок, тем самым снижая риск возникновения эзофагита и аспирации. Кормление младенца следует проводить только на руках, независимо от вида вскармливания. После кормления малыша следует держать в вертикальном положении не менее 40-50 минут или укладывать в кроватку с возвышенным положением головы и плечевого пояса, или функциональное кресло при положении тела под углом 45-60 градусов .

Постуральная терапия должна осуществляться не только на протяжении всего дня но и ночью, когда нарушается очищение нижнего отдела пищевода (клиренс от аспирата из-за отсутствия перистальтических волн вызванных актом ( глотания) и нейтрализующего эффекта слюны . У новорожденного секрет слюнных желез практически отсутствует , ввиду крайне низкой их активности.

Укладывать ребёнка необходимо с приподнятым головным концом кровати . На протяжении сна следует менять его положение : в течение первого часа после еды укладывают на правый бок для облегчения опорожнения желудка , затем на левый - профилактируя развитие рефлюкса .

Постуральную терапию необходимо сочетать с психологической поддержкой родителей . Существенная роль в лечении младенцев с синдромом срыгивания принадлежит диетотерапии , которая зависит от вида вскармливания .При естественном вскармливании необходимо создать спокойную обстановку для кормящей матери ,направленную на сохранение лактации ,нормализовать режим кормления малыша , исключающий перекорм и аэрофагию .

Для этого рекомендовано ограничить его время кормления и делать перерывы для отдыха при жадном сосании. В некоторых случаях, наряду с грудным вскармливанием, у детей первых недель жизни, страдающих упорными срыгиваниями, с большой осторожностью и в небольшом объеме могут быть использованы специализированные антирефлюксные смеси. В таких ситуациях, перед прикладыванием малыша к груди, мама сцеживает 10-20 мл переднего молока (сохраняет его), а с ложечки дает приготовленную лечебную смесь в объеме 10-15 мл (на кормление), после чего докармливает малыша грудным молоком. Упорные срыгивания не являются показанием для перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание.

При подозрении на пищевую аллергию назначается безмолочная диета матери .При смешанном или искусственном вскармливании назначают специализированные молочные смеси, обогащенные загустителем -антирефлюксные смеси. Антирефлюксные смеси обладают хорошей переносимостью и удовлетворяют потребность детей во всех основных пищевых веществах и энергии. В качестве загустителя используют различные полисахариды: неперевариваемые (камедь, составляющая основу клейковины бобов рожкового дерева средиземноморской акации) и перевариваемые (модифицированный рисовый, кукурузный или картофельный крахмал). Обогащенные указанными ингредиентами молочные смеси имеют более густую и вязкую консистенцию, что уменьшает регургитацию пищи и, соответственно, препятствует срыгиванию. Смеси, содержащие камедь, показаны преимущественно при интенсивных, упорных срыгиваниях (3 и 5 баллов).

Антирефлюксные смеси, содержащие камедь, вводятся в рацион ребенка постепенно, в каждое кормление. Объем смеси для каждого конкретного ребенка подбирают методом титрования до наступления отчетливого положительного эффекта, чаще всего это 1/2 или 2/3 от суточного объема. Длительность приема такой смеси после наступления терапевтического эффекта обычно составляет 4-6 недель, с постепенной отменой и переводом ребенка на обычную профилактическую молочную смесь с учетом его возраста.

Смеси с крахмалом рекомендуют назначать в полном суточном объеме и давать малышу длительно. Они действуют несколько «мягче», эффект от их применения проявляется на 5-7-е сутки. Эти смеси показаны детям со срыгиваниями на 1-2 и 4 балла, как при нормальном, так и при неустойчивом стуле [14].

У новорожденных детей со срыгиваниями следует избегать использования кисломолочных смесей, которые в силу более низкого рН могут усиливать регургитацию.

Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) не рекомендует использовать какое-либо фармакологическое лечение при регургитации [20].

**МЛАДЕНЧЕСКАЯ КОЛИКА**

Колика -происходит от греческого «colicos», что означает «боль в толстой кишке». Кишечная колика является эквивалентом синдрома абдоминальной боли [3], которая может наблюдаться в 90-95% у практически здоровых детей первых месяцев жизни и в качестве одного из симптомов серьезных заболеваний органов брюшной полости, почек, нервной системы, включая ВПР, инфекцию, аллергию и врожденные нарушения обмена веществ [.

Колики при органических заболеваниях характеризуются упорным течением и наличием дополнительных симптомов тревоги .

Эволюцию младенческих колик можно охарактеризовать следующим образом: М. А. Wessell (1954) впервые описал характерные закономерности клинической картины при возникновении колик у младенцев: детский плач, продолжающийся 3 часа в день и более, по меньшей мере 3 дня в неделю, на протяжении не менее 3 недель» - «критерии Wessell» или «правило трех» .

Римские критерии III (Лос-Анджелес, 2006) классифицируют младенческие колики, как повторяющиеся эпизоды беспокойства и плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин, которые продолжаются более 3 часов в день, по меньшей мере 3 дня в неделю, на протяжении не менее одной недели. Колики манифестируют с двухнедельного возраста, достигают пика на втором месяце жизни, по степенно уменьшаются и исчезают к 4 месяцам [7].

У детей, рожденных недоношенными, колики начинаются позднее, чем у доношенных, примерно с 6-й недели постменструального (скорректированного) возраста .

Любое фоновое заболевание может усилить и пролонгировать приступы колик. Римский консенсус IV пересмотра (Сан-Диего, США, 2016) характеризуют младенческие колики следующим образом :

l. Симптоматика начинается и завершается у детей младше 5-месячного возраста.

2.Повторный и пролонгированный период детского плача, беспокойства или раздражительности возникают без видимой причины и не могут быть предупреждены.

3.Нет признаков нарушения развития, лихорадки или иных болезней.

Основными симптомами кишечной колики у новорожденных следует считать приступы резкого беспокойства, которые, как правило начинаются неожиданно, на фоне полного благополучия, чаще во время или сразу после кормления, без каких-либо видимых провоцирующих причин. Продолжительность приступа может составлять от 10 минут д 3 часов.

Во время приступа младенец громко и пронзительно кричит, сучит ножками, выгибает спину, руки его прижаты к туловищу, кисти сжаты в кулачки, стопы часто холодные на ощупь, лицо краснеет, принимает страдальческое выражение. При этом объективно обнаруживается вздутие и напряжение живота. В тяжелых случаях приступ заканчивается только после того, как ребенок полностью изнурен. Заметное облегчение наступает сразу после дефекации и(или) отхождения газов.

Несмотря на то, что приступы младенческих колик повторяются часто и представляют собой достаточно устрашающую картину для родителей, общее состояние младенца не нарушено и в период между приступами он спокоен, он активно сосет, нормально прибавляет в весе, имеет хороший аппетит.

**Механизм развития младенческих колик**

 В литературе обсуждаются разные причины и механизмы развития младенческих колик:

 Пищевые факторы, а именно непереносимость лактозы вследствие незрелости кишечного эпителия и транзиторной лактазной недостаточности, а также интолерантность к белкам коровьего молока [ 11].

Анатомические особенности строения ЖКТ у детей раннего возраста: длинная брыжейка, маятникообразные движения кишечника, приводящие к нарушению моторики кишки [3]. Отмечено, что для детей с младенческими коликами характерно замедление опорожнение желудка, в то время как транзит по кишке в большинстве случаев не нарушен [3].

Особенности гуморальной регуляции ЖКТ: низкий уровень нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы и несбалансированный состав гастроинтестинальных гормонов .Есть данные о повышении уровня грелина (пептидного гормона, секретируемого Р/D-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка). Предполагается, что данный гормон причастен к нарушению перистальтики кишечника и повышению аппетита, являясь определенным посредником между кишечником и ЦНС [6].

 Формирование паттерна сна и бодрствования, связанное с изменением концентрации мелатонина, которая у новорожденного достаточно высока, но быстро снижается в первые недели жизни и вновь повышается к третьему месяцу [3].

В настоящее время одной из причин, способной вызывать младенческие колики, считают изменения в структуре кишечного микробиоценоза младенца и двухстороннюю направленность взаимодействий в оси мозг-микробиота.

**МЛАДЕНЧЕСКАЯ ДИСХЕЗИЯ**

У новорожденных и младенцев в структуре функциональных нарушений пищеварения выделена в самостоятельную нозологическую форму младенческая дисхезия или дисшезия (Gб), которую не надо путать с функциональным запором.

Первые симптомы младенческой дисхезии появляются практически с рождения, постепенно нарастают к 2-3 месяцам жизни и чаще самостоятельно проходят к моменту принятия ребенком вертикального положения (когда ребенок самостоятельно сидит -6-8 месяцам). Данное состояние обусловлено отсутствием координированных сокращений мышц передней брюшной стенки и расслаблением пуборектальной мышцы. Клиническая картина дисхезии схожа с младенческими кишечными коликами и запором .

Как и при младенческих коликах эпизоды крика и плача при младенческой дисхезии отмечаются несколько раз в сутки. При этом наблюдается резкое покраснение лица ребенка (так называемый «синдром пурпурного лица» результат натуживания) и сучение ножками.

Продолжительность одного такого пароксизма, в отличие от колик, не бывает больше 20-30 минут.

С запором младенческую дисхезию объединяет отсутствие самостоятельной дефекации и натуживание перед дефекацией. В отличие от obstipatio, при дисхезии натуживание длится в среднем 10 минут, кал после дефекации мягкий и без примесей .

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР**

Запор или «констипация» происходит от латинского constipatio (синоним -obstipatio), в дословном переводе - скопление.

 Первое близкое к современному описание «констипации» дал Абу-Али Ибн Сина (Авиценна) в своем знаменитом труде «Канон врачебной науки» (1012-1014 г.), характеризуя запор, как « ... задержание того, что должно быть извергнуто вследствие слабости изгоняющей или мощности удерживающей силы, закупорки проходов и увеличения плотности содержимого».

Прошло чуть более тысячи лет, но так и не было предложено четкого определения данного недуга, особенно у детей периода новорожденности. Традиционно в отечественной медицине понятие запор включает: редкое, затрудненное, болезненное или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра, наблюдаемое в течение от 2 недель до 2 месяцев.

В рекомендациях ААР (American Academy of Pediatrics) прописано, что в раннем неонатальном периоде (первые 7 суток жизни) возрастной нормой следует считать частоту стула более 4 раз в сутки.

Отмечено, что у 96% детей частота стула колеблется от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю [4].

Средний возраст начала данного недуга 2,3 года, хотя первые признаки затруднения дефекации появляются у 40% больных на первом году жизни, но не в первый месяц жизни [7]. Запоры, стартующие у детей младше первого месяца жизни, чаще исключают генез функциональности.

**ЛЕЧЕНИЕ**

 Знание патогенеза младенческих колик и нарушения дефекации является важным для правильного и адекватного их лечения, которое следует начинать с простых рекомендаций по уходу и питанию.

 Обязательным компонентом лечения считается созда ние партнерских отношений между врачом и родителями, а также членами семьи новорожденного ребенка.

Повышают эффективность лечения образовательные программы, включающие обучение родителей технике грудного вскармливания, правилам постуральной терапии и ухода за младенцем.

Нарушение техники кормления способствует неадекватному обеспечению ребенка основными нутриентами и развитию у него кишечных колик.

Во время приступа колик малыша необходимо взять на руки, перепеленать, прижать к себе, поносить его на руках (но не трясти!), ласково поговорить с ним, т. к. визуальные, тактильные и слуховые стимулы способны оказывать успокаивающее воздействие. Замечено, что нежный, мелодичный человеческий голос и образ положительно воспринимаются младенцем. Ребенок должен чувствовать заботу и любовь матери и близких родных людей.

Перед каждым кормлением рекомендовано выкла ывать новорожденного ребенка на живот на 5-10 минут, а потом погладить живот по часовой стрелке. Данная процедура улучшает перистальтику кишечника и отхождение газов. Также необходима профилактика перекорма и азрофагии.

Для снятия спазма и улучшения гемодинамики кишечника можно использовать теплую грелку или пеленку на область живота, возможно применение метода «кенгуру». Результаты клинических испытаний показали, что физический комфорт младенцев восстанавливался в два раза быстрее в группе, где ребенка носили на руках и чаще кормили. При этом широко применяемый в быту массаж живота не продемонстрировал эффективности [12].

Большое значение имеет психокоррекция - поведенческая, семейная и индивидуальная. Колики, а часто и младенческая дисхезия - это эмоциональный стресс для всей семьи, особенно для матери.

Перечень лекарственных препаратов, применяемый для лечения колик и функционального запора у новорожденного минимален.

 К их числу относят: фитотерапию, пеногасители, которые обладают слабыми ветрогонным и спазмолитическим эффектами, облегчая приступ абдоминальной боли у младенца, и пре и пробиотические препараты. Младенческая дисхезия не требует никакого медикаментозного вмешательства. Ситуационно могут быть назначены глицериновые свечи. Лекарственные средства на основе симетикона (пеногасителя) - смеси полимера диметилсилоксана с диоксидом кремния (Si02) для малышей производят в форме капель, микстур.

Основной механизм действия симетикона - разрушение пузырьков газа, образованных в результате метаболизма газообразующих бактерий или ферментации молочного сахара. Высвободившийся газ свободно всасывается или эвакуируется из организма естественным путем .

Пре- и пробиотики выпускаются как в жидкой, так и порошкообразной форме. Для малышей предпочтительнее жидкая форма.

 Единственный пребиотический препарат -лактулоза разрешен к использованию у новорожденных, в том числе и у детей, рожденных значительно раньше срока, обладает выраженным послабляющим эффектом, с высоким уровнем доказательности (уровень А) эффектиивности и безопасности .

 Лактулоза выпускается в виде сиропа. Доза препарата подбирается индивидуально. Стартовая доза препарата у новорожденного ребенка 2,5 мл раствора утром натощак. При отсутствии эффекта через 3-5 дней дозу постепенно увеличивают до 5 мл (можно в один прием). Оптимальная дозировка лакулозы 1,5 г/кг массы тела в сутки, что практически в 5 раз выше дозировки взрослого человека (0,3 г/кг), ввиду метаболизма данного препарата в организме ребенка .

 При положительной динамике (получение мягкого ежедневного стула) препарат принимают течение 1-2 месяцев. Отменяют препарат постепенно под контролем часто ты дефекации и консистенции стула.

 Диетотерапия - основа лечения младенческих колик и функционального запора у младенца [7, 11,].

 Цель диетотерапии - нормализация моторной функции кишечника, оптимизация видового состава микробиоты и, безусловно, уменьшение интенсивности болевого синдрома.

Диетотерапия должна быть дифференцированной в зависимости от вида вскармливания и этиологических факторов. Общей рекомендацией при проведении диетотерапии является частое и дробное кормление новорожденного небольшими порциями.

При естественном вскармливании необходимо успокоить родителей, объяснив им суть имеющихся нарушений у малыша. Постараться создать для кормящей матери охранительный режим, направленный на сохранение лактации, а также обеспечить адекватный состав ее молока. Отмечено, что с помощью определенных продуктов и характера питания можно влиять на функциональное со стояние ЖКТ и его микромир как матери, так и ребенка. По этому в комплексе лечебных мероприятий, направленных на стабилизацию микробиоценоза беременной и лактирующей, вводят специальные питательные смеси или модули с пре и пробиотиками. Коррекция рациона питания матери, если ее ребенок страдает младенческими коликами и функциональным запором, предусматривает исключение продуктов:

 повышающих газообразование в кишечнике: бобовые (горох, фасоль), кукуруза, огурцы, белокочанная и цветная капуста шпинат, щавель, свежий черный дрожжевой хлеб, квас, виноград, сладкие сорта яблок, малина, кры жовник, изюм, сладкие творожные пасты и сырки, сахар и кондитерские изделия, сладкий чай с молоком, газированные и повышающие бродильные процессы напитки (квас, пиво, молодое вино);

богатых экстрактивными веществами: насыщенные мясные и рыбные бульоны, лук, чеснок, консервы, маринады, соленья, сыр, колбасные изделия;

обладающих высоким аллергизирующим потенциалом (куриное яйцо, куриное мясо, рыба, морепродукты, цельное молоко, мед, шоколад, цитрусовые и др.). Рекомендовано ограничить употребление сладкого мягкой сдобы, сырых овощей и фруктов, поскольку они усиливают перистальтику и могут вызывать вздутие кишечника у малыша. Фрукты и овощи лучше запекать, варить, ту шить, готовить на пару. Мясо, птицу лучше использовать в отварном или запеченном виде, куском.

Необходимо: усилить питьевой режим до 2-3 л/сут., при выборе напитков отдавать предпочтение бутылиро ванной или минеральной воде, некрепкому чаю, компотам из свежих фруктов и(или) ягод, которые не усиливают газообразование; использовать ежедневно рассыпчатые каши из гречневой и пшеничной крупы; цельное молоко заменить, на кисломолочные продукты.

При искусственном или смешанном вскармливании предпочтение следует отдавать продуктам, максимально приближенным к действию грудного молока не только по количественному, но и по качественному составу. Чаще всего это смеси класса «комфорт», оказывающие комплексное воздействие на нормализацию моторной функции кишки и купирование болевого синдрома, благодаря специально подобранным компонентам.

Использование смесей на основе частичного гидролиза сывороточного белка у новорожденных с коликами и функциональном запоре, рекомендовано в комплексе диетической коррекции, при исключении у них пищевой аллергии. Наличие пищевой аллергии требует перевода на смесь с глубоким гидролизом молочного белка [17].

Полное исключение лактозы из питания детей на ИВ нецелесообразно. Лактоза является основным поставщиком галактозы, которая частично идет на синтез гликолипидов, участвующих в построении мембран клеток нервной системы и сетчатке глаза, а также галактозил-содержащих клеточных рецепторов, ответственных за связывание трансферрина, всех азотсвязанных асиалогликопротеинов сыворотки крови и многих других рецепторов и сигнальных молекул клеточного узнавания [14].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлена многофакторность в развитии ФНП у новорожденных детей, с различными патофизиологическими механизмами, в том числе и с изменениями моторной функции ЖКТ, висцеральной гипералгезией, нарушениями в структуре оси мозг-микробиота-кишка, генетических, экологических и психологических факторов. В большинстве случаев желудочно-кишечные симптомы являются временными, со спонтанным разрешением в младенчестве. Хотя упорные и выраженные ФНП могут иметь серьезные отдаленные последствия для здоровья ребенка.

Несмотря на современные достижения в патофизиологии, до сих пор нет биологических специфических маркеров ФНП. Диагноз ФНП может быть поставлен с учетом хорошо собранного анамнеза, клинических критериев каждого синдрома, при отсутствии «тревожных знаков». На практике, врачи часто необоснованно подвергают детей сложнейшим исследованием для подтверждения функциональной природы данных синдромов. Появление симптомов ФНП у младенцев, получающих грудное молоко, часто побуждает родителей, а порой и педиатров отказаться от грудного вскармливания, и перейти на адаптированную формулу, даже в периоде новорожденности. Детей на искусственном вскармливании переводят с одной молочной смеси на другую, точно не установив причину, вызвавшую эти нарушения. Такой перевод негативно сказывается на состоянии ребенка.

Повышение осведомленности и знание критериев ФНП у новорожденных детей имеют важнейшее значение для неонатологов и педиатров в тактике ведения таких пациентов с использованием безопасных и эффективных методов лечения. В настоящее время при совместном участии отечественных и зарубежных специалистов разработаны алгоритмы по диагностике и лечению данных функциональных нарушений, в которых отмечен щадящий подход и минимизация использования медикаментозных средств у младенцев.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В.Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). Методическое пособие для врачей Москва. 2016, с. 137.

2. Douglas A, Drossman DА (Editor). Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Degnon Associates, Inc., 3 edition. 2006, Р. 1048.

3. Fagerberg UL, Lööf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. J Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003 Oct, 37(4): 468-72.

4. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991, 224 с.

5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010: 39-42.

6. Захарова И.Н. Срыгивание и рвота у детей: что делать? Consilium Medicum. Педиатрия, 2009, 3: 16-20.

7. Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? Am J Gastroenterol, 2006 Mar, 101(3): 641-4.

8. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. Am J Gastroenterol, 2006, 101(3): 628-40.

9. Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, et al Association between childhood migraine and history of infantile colic. JAMA, 2013 Apr 17, 309(15): 1607-12.

10. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. Cephalalgia, 2015 Jan, 35(1): 63-72.

11. Drossman ro  A, Hasler  W L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257-61.

12. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. Gastroenterology, 2009, 136: 2003–2014.

13. Rhee SH, Potoulakis C, Maye EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6: 309–314.

14. Ohman  L,  Simren  M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7: 163-73.

15. Самсонов  А. А., Андреев  Д. Н., Дичева Д. Т.

Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека, 2014, 18: 7-13.

16. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27: 236–43.

17. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL,

Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. Microbiome, 2014, 2: 38.

18. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, Immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7: 163–173.

19. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis, 2009, 41(1): 56-66.

20. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. Вопросы современной педиатрии, 2010, 5(33): 176–183