

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Перегоедова Валентина Николаевна

**Клинико-патогенетическая характеристика и оптимизация терапии
хронических запоров у детей**

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ирина Кимовна Богомолова

Чита – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Проблема хронического запора у детей: причины, классификация, патогенез, клиника, диагностика, лечение, влияние на качество жизни	11
1.2. Значение дисплазии соединительной ткани в формировании патологии желудочно-кишечного тракта у детей.....	24
1.3. Роль гастроинтестинальных полипептидов в регуляции моторной функции кишечника.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Характеристика клинического материала	41
2.2. Определение содержания сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче.....	49
2.3. Определение содержания гастроинтестинальных полипептидов (пептида YY, серотонина, холецистокинина) в сыворотке крови	49
2.4. Статистическая обработка материала.....	50
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
3.1. Характеристика фенотипических и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани при хронических запорах у детей	51
3.2. Клинико-anamnestическая характеристика хронических запоров у детей.....	60
3.3. Содержание метаболитов основного вещества соединительной ткани при хронических запорах у детей.....	68
3.4. Содержание в сыворотке крови гастроинтестинальных полипептидов, оказывающих влияние на моторику кишечника, при хронических запорах у детей.....	72
3.5. Анализ эффективности применения тримебутина малеат у детей с хроническими запорами	75

3.6. Оценка вклада клинических, лабораторных, инструментальных показателей в прогнозирование раннего выявления осложнений хронического запора.....	82
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112
ПРИЛОЖЕНИЯ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Хронический запор представляет собой важную медико-социальную проблему во всех странах мира, прежде всего из-за широкой распространенности, низкой эффективности терапии, снижения социальной активности, нарушения качества жизни пациентов и расширения использования ресурсов здравоохранения [159, 168, 173, 174, 188, 198]. Распространенность запора в детском возрасте колеблется в диапазоне от 0,7% до 29,6% среди населения во всем мире [36, 204, 205, 227].

Длительная задержка содержимого в кишечнике неблагоприятно влияет на развитие ребенка, способствует возникновению различных осложнений и заболеваний толстой кишки [134, 195, 216]. Полноценная перистальтика кишечника является результатом функционирования энтеральной нервной системы, мышц и соединительной ткани. Неисправность любого из этих компонентов приводит к нарушению перистальтики [179], что может служить причиной возникновения запора у детей.

Степень разработанности темы. Вопросу дисплазии соединительной ткани (ДСТ) уделяется большое внимание со стороны специалистов разного профиля, что связано с широкой распространенностью ее проявлений в популяции – от 26% до 80%, клиническим полиморфизмом и полиорганностью поражений [17, 45, 63]. Однако не до конца изучено влияние ДСТ на клиническое течение и эффективность лечения запора у детей. Обнаруживаемый у большинства больных нарушенный синтез коллагена является важной составляющей органных дисфункций при ДСТ, маркерами которого служит повышенный уровень оксипролина и гликозаминогликанов в биологических жидкостях [15, 45, 67]. Вместе с тем метаболические изменения в соединительной ткани при хронических запорах не изучены [18].

Двигательная функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – важный компонент пищеварительного процесса, регулируемый нервным, гуморальным и миогенным механизмами [62]. Замедленный толстокишечный пассаж каловых

масс, как одна из причин развития хронических запоров, может быть и при гипомоторном, и при гипермоторном типах перистальтики толстой кишки [97]. Большое значение в регуляции моторики толстой кишки принадлежит гастроинтестинальным полипептидам. Некоторые из них обладают стимулирующим действием (холецистокинин, серотонин) на кишечную моторику на уровне энтеральной нервной системы, другие оказывают тормозящее влияние (пептид YY) на двигательную функцию кишечника [13, 73]. Тем не менее, детально не раскрыта роль гастроинтестинальных полипептидов ЖКТ в механизмах формирования хронического запора.

Таким образом, изучение клинико-патогенетических закономерностей течения хронического запора, в том числе с позиций коморбидности с ДСТ, установление вклада гастроинтестинальных полипептидов в развитие заболевания, а также оптимизация подходов к лечению являются актуальным направлением педиатрии, что послужило основанием для проведения исследования.

Цель работы: представить клинико-патогенетическую характеристику и оценить возможности терапии хронических запоров у детей с дисплазией соединительной ткани.

Задачи исследования:

1. Показать частоту встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани при хронических запорах у детей.
2. Представить анамнез и характеристику клинического течения хронических запоров у детей в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани.
3. Установить содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче при хронических запорах у детей.
4. Выявить уровень пептида YY, холецистокинина и серотонина в сыворотке крови при хронических запорах у детей.
5. Оценить эффективность применения тримебутина малеат при хронических запорах, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей.

Научная новизна. Обнаружено, что 37,5% детей с хроническими запорами имеют дисплазию соединительной ткани. Доказано, что наличие микросомии, недостаточности питания, боли при пальпации в левой подвздошной области, видимой подкожной сосудистой сети, соотношения размаха рук к длине тела $> 1,03$, тотального колоноптоза, недостаточности баугиниевой заслонки, долихосигмы характеризовало осложненное течение хронического запора, ассоциированного с дисплазией соединительной ткани.

Впервые выявлено, что хронические запоры на фоне дисплазии соединительной ткани сопровождаются повышением содержания сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) сыворотки крови и мочи.

Впервые установлено снижение концентрации пептида YY сыворотки крови у детей с хроническими запорами, тогда как количество холецистокинина и серотонина соответствовало контрольным значениям. Показано, что содержание пептида YY, холецистокинина и серотонина в сыворотке крови не связано с наличием ДСТ, осложнений и продолжительности хронического запора.

Предложена модель значимых признаков, характеризующих осложненное течение хронического запора у детей с ДСТ. Разработана патогенетическая схема включения метаболитов основного вещества соединительной ткани и гастроинтестинальных полипептидов, регулирующих моторику толстого кишечника, в развитие хронического запора.

Впервые доказано нормализующее влияние препарата тримебутина малеат на концентрацию пептида YY, серотонина, sGAG сыворотки крови и мочи при лечении хронического запора у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлено, что дети с хроническим запором на фоне дисплазии соединительной ткани формируют группу риска по развитию осложненного течения заболевания, в связи с чем наряду с общепринятыми диагностическими мероприятиями целесообразно определение наличия ДСТ и назначение лечения при появлении первых признаков констипации.

Расширены представления о роли соединительнотканых нарушений в развитии хронических запоров у детей. Установленное повышение концентрации sGAG крови и мочи, а также снижение параметров пептида YY сыворотки крови может являться маркерами активности воспалительного процесса слизистой оболочки толстого кишечника, что обосновывает применение данных лабораторных показателей для оценки эффективности лечебных мероприятий.

Представлена модель для выявления группы больных с осложненным течением хронического запора на фоне ДСТ, что в дальнейшем определит тактику обследования и лечения с целью предотвращения стойких нарушений функций организма.

Клинико-лабораторная эффективность препарата тримебутина малеат, проявляющаяся уменьшением боли, восстановлением частоты и консистенции стула, нормализацией метаболитов основного вещества соединительной ткани и гастроинтестинальных полипептидов, регулирующих моторику толстой кишки, позволяет обосновать его внедрение в комплекс лечебных мероприятий хронического запора у детей.

Методология и методы исследования. В исследование включены 96 детей в возрасте от 4 до 17 лет с хроническим запором, проходивших обследование и лечение с 2013 по 2015 гг. на базе гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2» г. Читы. Обязательное условие – получение информированного согласия родителей ребенка и согласие пациентов 15 лет и старше на участие в исследовании.

Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 - поправки) и с согласия Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 57 от 13.11.2013 г.).

В работе применялись следующие методы исследования: клинический осмотр; анкетирование с целью выявления симптомов запора на основании Римских критериев III; оценка кала по Бристольской шкале; оценка

интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале; диагностика признаков ДСТ; забор крови для определения содержания гастроинтестинальных полипептидов (ГИП) и сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG); забор мочи для определения концентрации sGAG. Использованы методы непараметрической статистики, дискриминантный пошаговый анализ. Исследования сыворотки крови и мочи выполнены на базе лаборатории экспериментальной и клинической медицины, биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Осложненное течение хронического запора на фоне ДСТ у детей в значительной степени ассоциировано с такими клиническими признаками, как видимая подкожная сосудистая сеть, микросомия, недостаточность питания, нарушение пропорций тела с увеличением соотношения размах рук/рост, а также с морфофункциональными характеристиками в виде наличия тотального колоноптоза, долихосигмы, недостаточности баугиниевой заслонки.
2. Хронический запор у детей сопровождается нарушением обмена основного вещества соединительной ткани за счет повышения уровня sGAG в сыворотке крови и моче. Данный показатель, наряду с клинико-эндоскопическими параметрами, может служить дополнительным критерием контроля над течением воспалительных процессов при хронических запорах у детей.
3. Хронические запоры у детей характеризуются дисбалансом содержания гастроинтестинальных полипептидов, регулирующих моторику толстого кишечника, в виде снижения концентрации пептида YY сыворотки крови независимо от наличия ДСТ, осложнений и длительности заболевания.

Степень достоверности результатов исследования. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов и сертифицированного оборудования и подтверждены заключением комиссии, назначенной приказом ректора ГБОУ

ВПО «Читинская государственная медицинская академия» № 17 §1 от 05.05.2016г. Акт проверки от 10.05.2016г.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования представлены на научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации-2015» (Минск, 2015); XIV международной научно-практической конференции «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2015); I межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребёнок» (Чита, 2015); Всероссийской научно-практической интернет-конференции студентов и молодых учёных с международным участием «YSRP-2015» (Саратов, 2015); XIV научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2015); V Всероссийской неделе науки с международным участием, Week of Russian science (WeRuS-2016), посвященной «Всемирному дню здоровья» (Саратов, 2016).

Результаты диссертации используются в учебном процессе кафедр педиатрического профиля ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, в лечебном процессе гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» и в работе ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи – в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для освещения результатов диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами, 6 рисунками. Состоит из

введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Библиографический указатель включает 158 отечественных и 69 зарубежных источников.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема хронического запора у детей: причины, классификация, патогенез, клиника, диагностика, лечение, влияние на качество жизни

Существуют проблемы в сфере здоровья человека любого возраста, которые со временем не становятся менее актуальными. К одному из таких насущных вопросов современной гастроэнтерологии можно отнести запор [113].

Проблема хронических запоров у детей стоит довольно остро из-за большого числа пациентов [157]. Считается, что запор – наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта в детском возрасте [9, 163, 177]. Следует отметить, что истинную распространенность запоров у детей трудно оценить из-за низкой обращаемости к врачу [85]. Реальная частота запоров значительно выше, поскольку в большинстве случаев родители консультируются с педиатром не в начале заболевания, а при развитии осложнений, после длительного применения клизм и слабительных [43, 65].

Данные об эпидемиологии запоров в детской практике значительно отличаются у отдельных авторов. Распространенность запоров у детей изучена в 19 американских исследованиях и составила 0,7-29,6% [38, 204, 227]. В западных странах хронический запор встречался в 2-28% случаев. В исследовании Huiquan Chu частота запоров в педиатрии (18,8%) была значительно выше, чем в общей популяции (8,2%) [191].

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в период 1999-2009 гг. в разных странах мира [Бразилия, Великобритания, Швеция, Шри-Ланка, Италия], частота запоров у детей колеблется от 0,7% до 34% [49]. В Российской Федерации доля запоров у детей составляет от 10-25% до 30% [107]. Итоги анкетирования, выполненного в 2009 году в Центральном, Северном и Южном федеральных округах Российской Федерации, свидетельствуют, что

хронический запор имеет место у 59% детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет [152].

Опубликованы данные, что запоры как основная жалоба встречаются у 3-5% амбулаторных пациентов на приеме педиатра и у 25-40% амбулаторных больных на приеме гастроэнтеролога [5, 98, 130, 176, 195, 223].

Зарубежные авторы Университета системы здравоохранения Мичигана отмечают запоры у 16-37% детей школьного возраста, а по информации Британского национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence) – от 5 до 30% [153]. При этом распространенность запоров увеличивается с возрастом и составляет среди пациентов старше 60 лет от 30 до 60% [22].

«Запор» (колостаз, констипация, обстипация) происходит от латинского слова *constipatio*, что в переводе означает скопление. По мнению отечественных гастроэнтерологов, под запором понимают стойкое или часто повторяющееся нарушение функции толстой кишки, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или систематически недостаточным опорожнением кишечника [11, 43, 55, 129, 138, 149].

Запоры могут носить характер временных (эпизодических) и длительных (хронических, продолжающихся более 6 месяцев).

Стандартными диагностическими критериями хронических запоров служит наличие в течение последних 3 месяцев не менее 2 следующих признаков: две и менее дефекации в неделю, болезненная дефекация, один эпизод недержания кала в неделю, большой диаметр каловых масс, натуживание во время дефекации; плотная консистенция кала; чувство неполного опорожнения кишечника [65, 143, 196].

Единой утвержденной классификации констипационного синдрома в отечественной литературе не представлено [95, 135]. Согласно классификации хронического запора у детей по этиологическому подходу выделяют алиментарные запоры, возникающие вследствие погрешностей в диете; а также

запоры функционального и органического происхождения [57]. Группа запоров функционального происхождения включает дискинетические (с преобладанием спазма или атонии), психогенные, условно-рефлекторные, при пилороспазме, эндокринные. Запор считается функциональным, если отсутствуют явные анатомические и морфологические изменения толстой кишки, и колостаз возник с определенного возраста, а постепенно прогрессировал [104].

К запорам органического происхождения относят болезнь Гиршпрунга, долихосигму, мегадолихосигму, долихоколон, мегадолихоколон, мегаколон, первичный мегаректум, врожденный пилоростеноз, врожденное сужение ануса, трещину слизистой оболочки заднего прохода, хронические воспалительные процессы в толстой кишке [57, 76, 98].

Рабочий вариант классификации А.И. Хавкина (2000 г.) учитывает длительность существования, причины и механизмы развития, стадии течения, на основании которых выделяют запоры:

- по течению: острые и хронические;
- по топографии: кологенные и проктогенные;
- по стадии компенсации: де-, суб- и компенсированные;
- по этиологическим и патогенетическим признакам: алиментарные, неврогенные, воспалительные, инфекционные, дискинетические, гиподинамические, механические, медикаментозные, вследствие аномалий развития толстой кишки, эндокринные, токсические, психогенные [11, 65, 151].

Наиболее используемой служит классификация А.И.Лёнюшкина (2005), согласно которой различают следующие виды хронических запоров у детей [143, 149, 156]:

1. Алиментарные – возникают при нарушении пищевого режима, неполноценном питании, недостаточном потреблении жидкости и витаминов группы В.

2. Дискинетические – в результате нарушения моторики толстой кишки (гипотонические и гипертонические).

3. Органические – формируются при наличии пороков развития и опухолей спинного мозга, болезни Гиршпрунга, долихосигмы, рубцов в области заднего прохода и аноректальной зоны.

4. Условно-рефлекторные – появляются при систематическом подавлении позыва на дефекацию, нервно-психогенных стрессах.

5. Интоксикационные – встречаются при острых и хронических отравлениях ядовитыми веществами, а также медикаментами.

Таким образом, хронические запоры возникают в результате действия множества этиологических факторов [109], которые можно разделить на функциональные и органические. Наиболее частыми причинами функционального запора служат алиментарные (недостаток в рационе пищевых волокон, излишний прием жиров, белковой пищи, недостаточное употребление жидкости), систематическое подавление позыва на дефекацию, стресс, перенесенные кишечные инфекции, гиподинамия [175, 203]. К причинам органического характера относят врожденные аномалии развития и положения ободочной кишки, опухоли, стриктуры, спаечную болезнь [30, 34, 98].

По данным литературы основными звеньями патогенеза констипации являются замедление движения каловых масс по толстому кишечнику и нарушение самого акта дефекации, которые могут сочетаться между собой или встречаться изолированно. При этом замедление кишечного транзита на всем протяжении толстой кишки способствует развитию кологенных запоров, а затруднение опорожнения ректосигмоидного отдела ведет к проктогенным запорам [24, 59, 133].

Замедление времени толстокишечного транзита чаще всего обусловлено значительным снижением амплитуды, количества и продолжительности сокращений толстой кишки, развитием гипер- или гипотонии кишки [65]. Ряд авторов считают, что «медленнотранзиторный запор» обеспечивают врожденные анатомические особенности толстой кишки в виде колоноптоза, долихосигмы, наличия острого селезеночного угла, создающих механическое препятствие прохождению содержимого [13, 28, 58]. Также кологенные запоры развиваются в

результате рассогласованности тормозящих и стимулирующих нейрогуморальных влияний на моторику или вследствие органической обструкции. Кологенная природа колостазов характерна для детей старшего возраста и подростков [28, 58].

В формировании проктогенных запоров принимают участие повышение порога возбудимости рецепторов слизистой оболочки прямой кишки к наполнению, изменение её резервуарной функции, спазм внутреннего сфинктера, дисфункция мышц тазового дна, утрата условного рефлекса на акт дефекации, вследствие чего нарушается эвакуация кишечного содержимого. Отсутствие у больного позывов к дефекации указывает на нарушение чувствительности рецепторного аппарата аноректального отрезка, выполняющего функцию накопления и эвакуации кала [137, 164].

Регулярная задержка дефекации приводит к накоплению каловых масс, перерастяжению ампулы прямой кишки и уменьшению чувствительности ее рецепторов, создавая порочный круг, который способствует увеличению времени транзита кишечного содержимого и усилению запора. В результате избыточного накопления каловых масс снижается моторика кишечника, что вызывает изменение микрофлоры и накопление кишечных метаболитов [55]. Сдвиги микробиоценоза толстой кишки сопровождаются дефицитом компонентов местной резистентности и иммунитета в целом, усугублением нарушений моторики, развитием гиповитаминоза, гнойничковых заболеваний кожи, аллергии. Нарушение эвакуации из прямой кишки – ведущий механизм формирования хронических запоров у детей раннего возраста [130, 131, 151].

На приеме у врача дети и их родители чаще всего предъявляют жалобы на задержку стула, затруднение опорожнения кишечника, боли в животе, болезненность при дефекации, примесь крови в стуле, вздутие живота, урчание, каломазание [150, 158, 162]. Детям с запорами свойственны особенности поведения, обусловленные болезненными испражнениями. Ребенок, боясь повторения боли, волевыми усилиями удерживает кал в прямой кишке, что способствует появлению так называемой «позы удержания». Дети с хроническим запором спастического генеза эмоционально неустойчивы, отличаются

повышенной нервной возбудимостью, жалуются на приступообразную, периодически возникающую боль в животе [57, 143]. Исследованиями показано, что отсутствие стула в течение нескольких дней сопровождается появлением общих симптомов недомогания в виде раздражительности, отсутствия аппетита вплоть до полного отказа от еды. Продвижение каловых масс плотной консистенции по прямой кишке травмирует слизистую оболочку, вследствие чего возникают трещины анального отверстия и отмечается «симптом тревоги» – кровь при дефекации [28, 82, 206].

Клиническое течение запоров делится на 3 стадии: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная. Для компенсированной стадии характерна частота стула до 2-3 раз в неделю, при этом остается чувство неполного опорожнения кишечника. У $\frac{1}{2}$ детей наблюдают метеоризм, боли в животе, которые исчезают или усиливаются после акта дефекации. Компенсированный хронический запор исчезает после урегулирования диеты. Стадия субкомпенсации подразумевает задержку дефекации от 3 до 5 суток, стул отмечается после приема слабительных средств или очистительных клизм. При декомпенсированном запоре задержка стула составляет до 10 суток и более; стул появляется только после механического очищения – применения клизм [143].

Диагностические мероприятия при хронических запорах направлены на поиск анатомических изменений конфигурации, диаметра, длины, анатомических углов ободочной кишки [75].

В реальной клинической практике алгоритм обследования детей с констипационным синдромом включает тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, выявление условно-патогенной и патогенной микрофлоры, гельминтов, ректальное обследование с определением анального рефлекса, выполнение серии копрограмм, теста на скрытую кровь, а также ирригоскопии, ректороманоскопии, колоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки [31, 50, 139].

В работе С.Г. Грибакина с соавт., акцентирована важность объективного осмотра аноректальной зоны, оценки расположения и тонуса анального

отверстия, размера прямой кишки, объема и консистенции стула, месте его нахождения в прямой кишке [27], что позволяет получить ценную информацию о тоне сфинктера заднего прохода, сократительной способности наружного сфинктера, фекальном копростазе [83].

Широкий перечень используемых инструментальных методов позволяет решить разнообразные диагностические задачи. Так, ректороманоскопия проводится с целью определения состояния слизистой оболочки толстой кишки у детей с хроническим запором и при необходимости сопровождается гистологическим исследованием взятых биоптатов [154, 167, 220]; ирригография выполняется для оценки анатомического положения, сократительной способности и выявления возможной зоны аганглиоза толстой кишки [4, 136, 142], а ирригоскопия в режиме тугого наполнения уточняет топографические особенности, длину и диаметр отделов кишечника, помогает исключить новообразования и дивертикулярную болезнь [104].

Наиболее благоприятным для ребенка является применение ультразвуковых методов исследования, имеющих ряд преимуществ перед рентгеновскими ввиду отсутствия лучевой нагрузки, низкой стоимости исследования, доступности и информативности [82, 157]. Сфинктерометрия позволяет определить силу запирающего аппарата, для уточнения характера моторных нарушений толстой кишки используют баллонографию [107, 150].

Выполненный полностью алгоритм диагностики позволяет ответить на основной вопрос – вызван запор каким-либо заболеванием или носит функциональный характер [66].

Лечение запора включает несколько направлений, таких как коррекцию образа жизни, формирование поведенческих стереотипов, рациональную диету и медикаментозную терапию [95].

Важная роль в лечении констипационного синдрома принадлежит образу жизни ребенка: рекомендуется увеличить физическую активность, играть в подвижные игры, бегать или ходить на длительные расстояния, заниматься физкультурой и плаванием. Ежедневная зарядка должна включать комплекс

упражнений, направленных на нормализацию работы толстого кишечника [10, 100, 205].

Немаловажное значение имеет формирование у больных соответствующих поведенческих навыков и стереотипов: режима дефекации (высаживание на горшок с целью опорожнения кишечника ежедневно в одно и то же время), правильной позы ребенка, ведения дневника дефекации (время, количество, место), организации системы поощрений за регулярное посещение туалета [38, 85, 153, 212, 215].

Диетотерапия при запорах направлена на усиление двигательной активности кишечника, устранение спастических явлений в кишечнике. Коррекция пищевого рациона подразумевает регулярный прием пищи, в том числе наличие завтрака, дробное питание (пять–шесть раз в день), употребление достаточного объема жидкости, оптимального количества пищевых ингредиентов, исключение из рациона продуктов, способствующих угнетению моторики кишечника (танина, эфирных масел, вяжущих каш, киселя), провоцирующих метеоризм [10, 34, 166].

Характер нарушений моторной функции кишечника определяет количество пищевых регуляторов перистальтики в диете. При гипомоторных состояниях показано назначение пищевых продуктов с большим количеством клетчатки, усиливающей моторику толстой кишки и способствующей ее опорожнению [217, 225]. К ним относятся хлеб с отрубями; сырые овощи и фрукты, чернослив, курага, овсяная крупа; мясо с большим количеством соединительной ткани (сухожилия, фасции); соки, квас, компоты; кисломолочные продукты; варенье, мед; растительное масло. Также рекомендуется прием газированных вод высокой минерализации (Ессентуки №17). Пищу нужно употреблять в прохладном виде натошак [60, 219].

При гипермоторных запорах необходимо максимально исключить пищу, содержащую клетчатку. Рацион должен состоять из кисломолочных продуктов, мяса и рыбы в рубленом виде, овощей и фруктов без кожуры; показан прием

слабоминерализованной щелочной минеральной воды (Ессентуки № 4, Славяновская, Смирновская) [10, 37].

При длительной задержке стула и тяжелом хроническом запоре необходимо механическое очищение кишечника, начиная с ежедневных очистительных клизм [207].

Медикаментозное лечение запоров подразумевает применение слабительных препаратов, регуляторов моторики [122], пребиотиков и пробиотиков [84, 172], а также спазмолитиков. При отсутствии или недостаточной эффективности немедикаментозных способов восстановления стула прибегают к симптоматической терапии запора. С этой целью используют слабительные средства, повышающие перистальтическую активность кишечника искусственным путем, способствующие не только стимуляции дефекации как таковой, но и, что гораздо важнее, выработке правильного физиологического стереотипа регулярной дефекации [153, 154, 189].

По механизму действия различают следующие группы слабительных: 1) вызывающие химическое раздражение рецепторного аппарата кишки: антрагликозиды растительного происхождения, дифенолы, жирные кислоты; 2) обладающие осмотическими свойствами: солевые слабительные, многоатомные спирты, олигосахариды, полиэтиленгликоль; 3) способствующие размягчению каловых масс и облегчению их продвижения по кишечнику; 4) увеличивающие объем кишечного содержимого – балластные вещества [14, 55, 61, 98, 106, 109].

Действие осмотических слабительных обеспечивает притягивание воды в полость кишечника по осмотическому градиенту, что сопровождается увеличением объема содержимого и облегчением его продвижения, более мягкой консистенцией кала, возрастанием частоты дефекации. Побочное действие данных лекарственных средств обусловлено влиянием на протяжении всего кишечника, что несет опасность электролитных расстройств, особенно при использовании солевых слабительных и спиртов. Точкой приложения «идеального слабительного» должна быть толстая кишка [145, 147].

Солевые слабительные (сульфат магния, натрия, окись магния, фосфат натрия) за счет высокой осмолярности удерживают воду и разжижают стул, однако содержащиеся соли, могут всасываться в кишечнике, вызывая развитие вторичных электролитных осложнений, в связи с чем предпочтительно использование данных препаратов только для разовой очистки кишечника, быстрого выведения токсинов [55].

Полиэтиленгликоль (макрогол) представляет собой полимер, который не всасывается и не подвергается метаболизму в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая поступление воды в кишечник [178, 193, 203, 210].

Олигосахара не всасываются в тонкой кишке из-за отсутствия расщепляющих ферментов, оказывают действие только в толстой кишке. Так, синтетический дисахарид лактулоза подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, главным образом бифидобактериями, в меньшей степени лактобактериями, что приводит к увеличению их биомассы. Конечными продуктами метаболизма лактулозы являются летучие жирные кислоты, которые, помимо гипохолестеринемического, гиполипидемического, антипролиферативного, оказывают осмотическое действие [48, 84, 144, 146].

Способствующие размягчению средства (вазелиновое и миндальное масло) позволяют стулу, благодаря смазке, легче продвигаться через кишечник, обычно стимулируя дефекацию в течение восьми часов.

По мнению профессора А.А. Самсонова, все слабительные препараты действуют в просвете кишечника, характеризуются наличием сходного эффекта – опорожнения, возникающего раньше или позже и различаются в физиологичности, переносимости, наличии возможных осложнений, токсичности [109].

В педиатрической практике избегают длительного приема слабительных препаратов, индивидуально подбирают дозы, не применяют одновременно средства, действующие на различных уровнях кишечника [98].

К корректорам моторики толстой кишки относят избирательные спазмолитики и прокинетики. У больных с синдромом спастических запоров есть

положительный эффект от лечения спазмолитическими препаратами (мебеверин, гиосцина бутилбромид), тогда как прокинетики (домперидон) должны применяться у пациентов с атоническим запором.

Кроме вышеперечисленных корректоров двигательных нарушений кишечника, к универсальным модуляторам моторики ЖКТ относят препарат тримебутина малеат, оказывающий нормализующее действие на перистальтику толстой кишки, тем самым, проявляя двойственный регулирующий эффект. Так, действуя на каппа-рецепторы, средство способствует угнетению, тогда как воздействие на мю- и дельта- рецепторы – стимулированию моторики. Таким образом, тримебутин оказывает спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния двигательной активности ЖКТ [68,69].

Характер гастроэнтерологических заболеваний у детей на современном этапе претерпевает существенные изменения. Это проявляется «омоложением» хронической патологии органов пищеварения, постепенным и незаметным их началом, упорным рецидивирующим течением, формированием осложненных форм заболеваний, что существенно снижает качество жизни (КЖ) пациента [96].

В современной литературе широкое распространение получил термин «качество жизни, связанное со здоровьем», составляющими которого являются психологическое, социальное, физическое и духовное благополучие человека. Исследование КЖ, связанного со здоровьем, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели КЖ больного человека [74].

В настоящее время разработаны опросники при воспалительных заболеваниях кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), язвенной болезни (Quality of life in duodenal ulcer patients), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Gastroesophageal Reflux Questionnaire), синдроме раздраженного кишечника (Irritable Bowel Disease Questionnaire), неязвенной диспепсии (Functional digestive disorders quality of life Questionnaire). Для них характерно наличие дополнительных вопросов с учетом специфики заболевания, его течения и осложнений [74].

Дисфункции аноректальной зоны широко распространены у больных и проявляются такими симптомами, как боли при дефекации, геморрой, энкопрез, запоры. Максимальное снижение КЖ, вполне обоснованное, отмечается при анальных трещинах, запорах и энкопрезе [81].

Хронический запор может приводить к такому серьезному и социально значимому последствию как недержание кала, инвалидизирующему ребенка, изменяющему его психику и качество жизни [218]. Для больных с недержанием кала разработан специальный опросник Fecal Incontinence Quality of Life Scale. Доказана эффективность хирургического лечения хронических запоров, что сопровождается улучшением показателей качества жизни, «удовлетворенностью» пациентов результатами терапии [81].

Исследованием Е.В. Комаровой установлено, что средние показатели качества жизни детей с хроническим запором, основанные на самооценке пациентов критериям опросника PedsQLTM4.0., значительно ниже аналогичных средних популяционных значений по России. Эта закономерность усиливалась по мере увеличения длительности заболевания и максимально выражалась по шкалам эмоционального состояния и функционирования в школе, при этом у девочек определялся достоверно низкий показатель эмоционального функционирования, у мальчиков – социального [116].

Отмечено, что у подростков с запором, осложненным энкопрезом, показатели качества жизни ниже, чем у подростков-инвалидов по общесоматической патологии, это свидетельствует о выраженной дезадаптации подростка к болезни и требует привлечения специалистов-реабилитологов. Однако достаточно высокий показатель социального функционирования указывал на значительные резервные возможности организма. Родители оценивали качество жизни своих детей ниже, чем сами дети [52].

Таким образом, актуальность проблемы хронического запора определяется широким распространением среди детей и подростков и не всегда удовлетворительными результатами лечения. Запор может оказывать серьезное

влияние не только на социальное и физическое благополучие ребенка, но и его взаимоотношения в семье и детском коллективе.

Удельный вес осложнений, связанных с декомпенсацией хронического запора, остается высоким, что указывает на необходимость совершенствования методов исследования двигательной активности желудочно-кишечного тракта, получения новых фундаментальных и прикладных клинических закономерностей, позволяющих проводить соответствующую адекватную и своевременную терапию, избегать весьма тяжелых осложнений.

1.2. Значение дисплазии соединительной ткани в формировании патологии желудочно-кишечного тракта у детей

Предметом особого внимания исследователей в последнее время стало состояние соединительной ткани, как у здоровых, так и у больных детей: изучались особенности строения коллагена, эластина, протеогликанов, гликопротеинов, функции соединительной ткани, степень ее участия в патогенезе заболеваний [119].

Соединительная ткань в человеческом организме является самой разноплановой. Она включает в себя такие отличные друг на друга субстанции как кость и жир, кожу и кровь, в связи с чем принято выделять группы соединительных тканей: 1) собственно соединительную ткань: а) рыхлая соединительная ткань (сопровождает все сосуды, т.е. находится практически везде), б) плотная соединительная ткань: неоформленная (кожа) и оформленная (сухожилия, связки, апоневрозы, твердая мозговая оболочка), в) жировая ткань (кожа, сальник, брыжейка и др.), г) ретикулярная ткань (красный костный мозг, лимфоузлы, тимус, селезенка), д) пигментная ткань (волосы, сетчатка глазного яблока, загоревшая кожа); 2) хрящевую ткань: гиалиновый, эластичный и волокнистый хрящи; 3) костную ткань; 4) кровь [1].

Названные ткани объединяет не только единство происхождения, но и общность структуры и функции. Известно, что любая ткань (нервная, эпителиальная, мышечная) состоит из клеток, но только для соединительной ткани характерно наличие межклеточного вещества [45].

К основным структурным элементам соединительной ткани относят:

- Клетки: фибробласты и их разновидности (остеобласты, хондробласты, одонтобласты), макрофаги, тучные клетки.

- Экстрацеллюлярный матрикс, состоящий из волокон (15 типов коллагена и эластина) и аморфного вещества (гликозаминогликаны и протеогликаны).

От содержания аморфного компонента зависит консистенция соединительной ткани: коллагеновые волокна придают прочность и позволяют

растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения. Уникальность структуры соединительной ткани создает условия для возникновения широкого спектра заболеваний [63].

Как известно, соединительная ткань выполняет в организме многочисленные важные функции, реагирует на все физиологические и патологические воздействия, а нарушение ее развития, так называемая дисплазия соединительной ткани (ДСТ), формируется в эмбриональном и постнатальном периодах, приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, сопровождается различными морфофункциональными дефектами висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [125].

Этиопатогенез врожденной неполноценности соединительной ткани точно не установлен. Многочисленными исследованиями показано, что клинические проявления ДСТ обусловлены аномалией коллагеновых структур [2, 45]. Коллагены являются преобладающим компонентом экстраклеточного матрикса кожи, сухожилий, костной, хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника. Они выполняют опорную функцию, активно участвуют в формировании микро- и макроархитектоники тканей, играют важную роль в процессах пре- и постнатальной дифференцировки, регенерации и старении клеток соединительной ткани [1].

Классификация наследственных заболеваний соединительной ткани выделяет две основные группы: дифференцированные дисплазии соединительной ткани с определенным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой (синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез) [165, 170, 182] и недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани имеют полигенно-мультифакториальную природу, т.е. в их возникновении играют роль как полиморфизмы или мутации большого числа генов в различных сочетаниях, так и воздействие разнообразных факторов внешней среды [32, 140].

Исследовательский интерес к недифференцированным формам ДСТ у детей обусловлен высокой частотой их распространения, клиническим разнообразием и полиорганностью поражений. Установлено, что фоновую ДСТ и ассоциированную патологию необходимо рассматривать как единый процесс, требующий диагностики, лечения и реабилитации пациентов [2].

Недифференцированная ДСТ устанавливается при выявлении у пациента следующих критериев: 1) более 6-8 клиничко-инструментальных признаков соединительнотканной дисплазии; 2) вовлечение в патологический процесс 2-3 и более различных органов; 3) наличие биохимических маркеров нарушения обмена соединительной ткани [16, 45].

Считается, что 80% соединительной ткани находится в желудочно-кишечном тракте, общей протяженностью составляя около 9 м². Полноценная перистальтика кишечника обеспечивается адекватной работой коллагено-эластинового каркаса кишки, позволяющего полноценно сокращаться мышцам [52]. Полые органы пищеварительной системы построены и поддерживаются производными соединительной ткани. Учитывая это, можно предположить первоочередное вовлечение в патологический процесс при дисплазии соединительной ткани желудочно-кишечного тракта, как наиболее богатого коллагеном, что может проявляться микродивертикулезом кишечника, нарушением экскреции пищеварительных соков, расстройством перистальтики [72]. По этой проблеме встречаются лишь единичные исследования. В частности, установлена высокая (28-30%) частота ДСТ у детей с патологией желудочно-кишечного тракта и микроаномалиями развития, прежде всего, желчного пузыря (62%) [72, 115].

При этом у детей с недифференцированными дисплазиями выявляются нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта: склонность к воспалительным заболеваниям слизистых оболочек желудка и кишечника, патологические рефлюксы в сочетании с *Helicobacter pylori* (у 2/3 больных), нарушение моторики желудка, функциональные расстройства желчевыводящих

путей (у $\frac{1}{3}$), стойкие перегибы и деформации желчного пузыря (у $\frac{1}{2}$), чрезмерно длинный гипопластичный кишечник, висцероптоз [140, 141].

Неполноценность соединительной ткани может быть выявлена уже на этапе физикального обследования больного.

В исследовании И.С. Коржова показано, что у детей в возрасте от 9 до 16 лет с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, функциональная диспепсия) количество фенотипических признаков ДСТ превышало пороговый уровень. При осмотре детей с ДСТ достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявлялись астеническое телосложение, пониженное питание, которое сочеталось с мышечной гипотрофией и мышечной гипотонией [54]. Чаще всего отмечались кожные и костно-мышечные признаки ДСТ: астеническая форма грудной клетки, тонкая просвечивающая кожа, гипермобильность суставов, долихостеномелия, кифосколиоз. Однако высокочувствительных признаков ДСТ у детей с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта не выявлено. Это согласуется с мнением ряда авторов, об отсутствии универсальных механизмов повреждения соединительной ткани, которые бы формировали конкретный фенотип [54, 91].

Любопытно, что при ДСТ достаточно часто наблюдается поражение различных отделов пищеварительной системы. Заболевания гастродуоденальной зоны на фоне ДСТ сочетаются с патологией полости рта в 86%, билиарного тракта – в 50%, толстого кишечника – в 61% случаях [72].

На современном этапе представляет интерес изучение роли соединительной ткани в формировании и течении различной хронической патологии, в том числе и запора. В работе Е.В. Комаровой показано, что увеличение числа фенотипических маркеров соединительнотканной дисплазии определяет темпы формирования хронического запора у детей и ускоряет наступление его декомпенсации [52]. Однако окончательно не изучено влияние признаков ДСТ на течение запора в детской практике.

Нечаева Г.И. с соавт., к основным висцеральным гастроэнтерологическим признакам ДСТ относит диспластикозависимые гастроэнтероколитические синдромы; аномалии развития и заболевания органов пищеварения, ассоциированные с ДСТ [72].

Согласно исследованиям Е.А Лялюковой (2013), гастроэнтерологические синдромы у больных с наследственными нарушениями соединительной ткани манифестировали на фоне широкого спектра диспластикозависимых проявлений: нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз, гепатоптоз, птоз желчного пузыря); изменения размеров и длины полых органов (желудок в форме «чулка», долихоколон, мегаколон, долихосигма, удлинённый желчный пузырь), недостаточности сфинктеров желудочно-кишечного тракта [63].

Нарушение моторики толстой кишки может быть первичным проявлением дисплазии соединительной ткани. Гипомоторная дискинезия кишечника способствует нарушению смешивания химуса с ферментами поджелудочной железы, желчью [63, 115].

Диагностика ДСТ основывается на сборе анамнеза, в том числе генеалогического, результатах физикального и лабораторно-инструментального исследования.

Для синдрома патологии пищеварительной системы характерны жалобы на боли в животе неопределённой локализации, изжогу, отрыжку, вздутие живота, неустойчивый стул. Чаще всего, в этом случае выявляют дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, дуодено-гастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, неполноценность сфинктеров, дивертикулы пищевода, кишечника, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, птозы органов [32, 88].

Рядом исследований показано, что количество пораженных отделов пищеварительного тракта возрастает с увеличением тяжести соединительнотканной дисплазии [47, 72].

Во время сбора анамнеза следует уточнить наличие признаков ДСТ у членов семьи, время появления отдельных признаков и темпы их прогрессирования, наличие сопутствующей и приобретенной патологии.

Наряду с широким внедрением генетических, иммуно-гистохимических, биохимических методов диагностики ДСТ основное место в клинической практике отводится определению фенотипических признаков ДСТ [126].

Для характеристики биохимических процессов, происходящих в соединительной ткани, прогнозирования течения заболевания немаловажна оценка процесса распада протеогликанов [46]. О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани судят по величине экскреции гликозаминогликанов (sGAG) с мочой [148].

Гликозаминогликаны – природные полисахариды, входящие в состав межклеточного вещества почти всех видов соединительной ткани. В свободном состоянии в организме не встречаются, образуют комплекс с белками. Гликозаминогликаны могут связывать большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер. По их уровню судят о процессах распада протеогликанов межклеточного вещества соединительной ткани [67, 183].

При различных клинических вариантах дисплазии соединительной ткани наблюдается, как правило, повышенное выведение гликозаминогликанов в моче [45, 226]. Вместе с тем метаболические изменения в соединительной ткани при хронических запорах не изучены.

План инструментального обследования детей с синдромом патологии пищеварительной системы при ДСТ включает проведение фиброгастродуоденоскопии, ирригоскопии, УЗИ (ультразвуковое исследование) абдоминальной области, рентгеноскопии желудка [32].

Для пациентов с основными гастроэнтерологическими проявлениями ДСТ обязательны рекомендации по диете и режиму; совместное наблюдение педиатра, гастроэнтеролога, хирурга; лечение ассоциированных заболеваний согласно существующим стандартам [140].

После предварительного обследования у гастроэнтеролога пациентам с ДСТ в периоде относительной ремиссии рекомендуется пища богатая белком (мясо, рыба, кальмары, фасоль, соя, орехи) и аминокислотами. Продукты питания

должны содержать большое количество микроэлементов, витаминов, ненасыщенных жирных кислот. Пациентам без гастроэнтерологической патологии рекомендуют несколько раз в неделю крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов. Показаны продукты, богатые витаминами группы С и Е, необходимыми для осуществления нормального синтеза коллагена и обладающие антиоксидантной активностью [7, 45].

Дополнительно назначают продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор), являющимися кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена и обеспечивающих нормальную минерализацию костной системы [7].

Большинству больных показаны привычный образ жизни и регулярные физические тренировки. Этиотропной терапии не разработано. Всем пациентам с признаками ДСТ рекомендуется прием препаратов, прямо и опосредованно воздействующих на метаболизм соединительной ткани: стимуляторов коллагенообразования – L-карнитин в сочетании с витаминами Е, С, В₁, В₂, В₆, фолиевой кислотой в лечебных дозах и микроэлементными добавками, содержащими ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} и др.; корректоров нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов – хондроитина сульфат и гликозаминогликаны; стабилизаторов минерального обмена: витамин D₃; препаратов полиненасыщенных жирных кислот, калия (панангин), Mg^{2+} (Магнерот); МагнеВ6 и др.; корректоров биоэнергетического состояния организма – витаминно-минеральные: Юникап, Супрадин, Дуовит, Олиговит, Компливит; аминокислотных комплексов: рибоксин, лецитин, янтарный эликсир. Лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия [7, 45].

Несмотря на то, что ДСТ довольно распространенное состояние, до настоящего времени не существует единого мнения по вопросам терминологии, дифференциально-диагностических тестов, оценки риска развития, подходов к профилактике данного состояния [148].

Связь патологии пищеварительной системы и дисплазии соединительной ткани в педиатрии почти не изучена. Не в полной мере описаны вопросы влияния недифференцированной соединительнотканной дисплазии на течение и прогноз хронического запора у детей, в связи с чем актуально углубленное изучение данного состояния. Необходимость исследования влияния недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение хронического запора у детей является очевидной, в связи с целенаправленной диагностикой патофизиологических и клинических особенностей данного заболевания, а также с выбором наиболее эффективного вида медикаментозного лечения.

1.3. Роль гастроинтестинальных полипептидов в регуляции моторной функции кишечника

Процесс моторики толстой кишки и аноректальной области обеспечивает главные функции толстой кишки, такие как хранение, абсорбция, пропульсия и дефекация, в связи с чем моторные нарушения рассматриваются как основа хронического функционального запора.

Частота нарушений моторной функции пищеварительного тракта при различных заболеваниях брюшной полости колеблется от 10% до 98,2%. Неверная оценка характера и степени нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может приводить к ухудшению результатов лечения [94, 112].

Пассаж содержимого кишечника происходит благодаря редким высокоамплитудным пропульсивным волнам. В ободочной кишке различают несколько видов движений: перистальтические – вследствие ритмичных сокращений кольцевой мускулатуры; маятникообразные – в виде ритмичного удлинения и укорочения части кишечника; а также колебания тонуса, обеспечивающие длительные изменения длины и просвета некоторых участков [65, 108].

Толстокишечную моторику человека характеризуют ритмичные фазные, тонические и высокоамплитудные пропульсивные сокращения (гигантские мигрирующие сокращения). Ритмичные фазные и периодические тонические сокращения способствуют сильному перемешиванию содержимого и обеспечивают его слабое дистальное продвижение. Высокоамплитудные пропульсивные сокращения возникают в проксимальной части кишки, распространяются дистально и, достигая прямой кишки, вызывают акт дефекации [108].

Развитию запора способствуют нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника, а именно, ослабление перистальтики, то есть изменение нормального

соотношения между пропульсивными и ретроградными сокращениями. Моторика толстой кишки при запоре чаще повышена [39].

Источниками регуляции перистальтики служат вегетативная нервная система, обеспечивающая внешнюю регуляцию, интрамуральные нервные структуры, действие нейропептидов (внутренняя регуляция), а также механическое воздействие на стенку кишки плотных веществ, в частности, грубой растительной клетчатки и раздражение начального отдела ЖКТ (висцеро-висцеральный рефлекс) [65, 108].

Важное значение в регуляции моторной активности принадлежит энтеральной нервной системе. Энтеральная нервная система (ЭНС) – часть вегетативной нервной системы, регулирующая работу гладких мышц внутренних органов, обладающих сократительной активностью. Нервные сплетения, составляющие ЭНС, располагаются в оболочках полых органов желудочно-кишечного тракта. Нейроны ЭНС содержатся в двух группах ганглиев: в мышечной оболочке кишечника (Ауэрбаха) и подслизистого сплетения (Мейснера). ЭНС обладает уникальной способностью контролировать большинство функций кишечника, такие как регулирующие тонус сосудов, секрецию/всасывание и моторику кишечника. Учитывая это, можно предположить, что ее повреждение приводит к расстройствам пищеварения. Воспаление в ганглиях мышечной оболочки кишечника является признанной причиной хронического запора [190]. Кишечные ганглиониты характеризуются плотной инфильтрацией воспалительными, иммунными клетками, что обеспечивает дисфункцию нейронов и дегенерацию, а иногда и полную потерю кишечных нейронов, регулирующих перистальтику. Клиническая картина отражает поражение того или иного сегмента желудочно-кишечного тракта (парез, непроходимость и мегаколон) [169, 200].

Большая роль в регуляции моторики толстой кишки принадлежит гастроинтестинальным полипептидам. Некоторые из них могут действовать как кишечные гормоны, другие – как местные химические агенты или нейротрансмиттеры. Запоры, обусловленные замедлением кишечного транзита,

при нормальных размерах кишки, во многом связывают с влиянием этих гормонов [73].

За стимуляцию кишечной моторики на уровне ЭНС отвечают ацетилхолин, мотилин, холецистокинин, нейротензин, серотонин, галанин, субстанция Р и др. Данные медиаторы действуют как циркулирующие гормоны или нейротрансмиттеры энтеральной нервной системы. Тормозящее влияние на двигательную функцию кишечника оказывают вазоактивный интестинальный полипептид, АТФ, оксид азота, норадреналин, нейропептид Y, пептид YY, соматостатин. Они участвуют в процессах релаксации гладких мышц кишечника и увеличивают транзитное время [13].

Важным медиатором разнообразных процессов в организме, в том числе и пищеварения, является холецистокинин. Этот нейропептидный гормон служит регулятором поведенческих физиологических актов и антидепрессантом, также вызывает чувство сытости и контролирует аппетит [123].

В желудочно-кишечном тракте холецистокинин продуцируется I-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимальным отделом тощей кишки. Усиливают секрецию холецистокинина поступающие в кишечник из желудка белки, жиры, особенно жирные кислоты с длинной цепью, составные компоненты желчегонных трав (алкалоиды, протопин, сангвинарин, эфирные масла и др.), кислоты. Также стимулятором холецистокинина является гастрин-рилизинг-пептид [123].

Холецистокинин способствует сокращению гладкомышечной оболочки желчного пузыря и вызывает его опорожнение в двенадцатиперстную кишку, а также оказывает расслабляющее действие на сфинктер Одди и увеличивает ток печёночной желчи. Холецистокинин является одним из основных стимуляторов секреции поджелудочной железы, снижает давление в билиарной системе и вызывает сокращение привратника желудка, чем тормозит перемещение химуса в двенадцатиперстную кишку [128].

Холецистокинин служит блокатором секреции соляной кислоты обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. Ингибитором

холецистокинина является соматостатин. Усиление стимулирующего моторику регуляторного влияния холецистокинина может вызывать возрастание двигательной пропульсивной активности кишечника и, так называемую, моторную диарею, характеризующуюся небольшими порциями полуоформленного стула [12].

Одним из основных нейромедиаторов, относящимся по химическому строению к биогенным аминам, классу триптаминов, считается серотонин, максимальный запас которого находится в желудочно-кишечном тракте, составляя более 95% всего содержания в организме [99]. Существенная часть серотонина содержится в энтерохроматофинных клетках эпителия, в пределах которого синтезируется из L-триптофана и хранится в секреторных гранулах [194]. Энтерохроматофинные клетки вкраплены в кишечном эпителии преимущественно в области крипты. Имеется серотонин и в серотонинергических нейронах тонкокишечной нервной системы [114].

Прежде всего, серотонин действует как медиатор межнейрональных связей в мышечной оболочке тонкой кишки. В ответ на химическую или механическую стимуляцию, серотонин выделяется из энтерохроматофинных клеток, воздействует на моторику ЖКТ и обеспечивает кишечный транспорт электролитов. Перистальтика различных отделов кишечника координируется нейронами тонкокишечной нервной системы, которые после активации серотониновых механизмов выпускают другие медиаторы. Вместе с тем, внешние сенсорные нейроны, активируемые серотонином, инициируют физическое восприятие деятельности кишечника, которые в себя могут включать ощущение тошноты, метеоризма и боли [39, 40, 114].

Этот нейромедиатор является одним из главных регуляторов функций кишечника: моторики, секреции и чувствительности, осуществляя свои эффекты через различные рецепторы, среди которых выделяют 14 подтипов. Ключевую роль в моторике кишки играют 5-HT₄-рецепторы, обнаруживаемые в клетках гладкой мускулатуры, энтерохромафинных клетках, миоэнтерических сплетениях и первичных афферентных нейронах кишки. Воздействие на 5-HT₄- и

другие 5-HT-рецепторы усиливает перистальтику и секрецию с помощью влияния на иные нейротрансмиттеры, прямо вовлеченные в моторику кишки [40]. Химус оказывает давление на кишечную стенку, в результате чего инициируется выделение серотонина из enteroхромаффинных клеток слизистой оболочки. Действуя на 5-HT₄-рецепторы, серотонин активирует чувствительный нейрон, находящийся в слизистой оболочке. Возбуждение по энтеральной нервной системе распространяется в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, обеспечивая разнонаправленные моторные эффекты. Воздействие на 5-HT₄-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (в основном, ацетилхолина), которые вызывают сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного болюса в нервно-мышечных синапсах секреторируются медиаторы (оксид азота, вазоинтестинальный пептид и др.), расслабляющие стенку кишки. Эти различия в эффектах приводят к координации проксимального сокращения, дистального расслабления гладкой мускулатуры и, соответственно, эффективной перистальтике [39, 62, 108].

В основе дисфункции гладкой мускулатуры лежит нарушение взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами [99].

К тому же, серотонин играет роль фактора роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также вносят некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан. При дисбактериозе и ряде других заболеваний толстой кишки продукция серотонина кишечником значительно снижается [39, 40, 114].

На основании экспериментальных и клинических исследований создана концепция о роли серотонина и серотониновых рецепторов в этиологии дисфункции гладкой мускулатуры, которая является составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности [62].

Тормозящее влияние на двигательную функцию кишечника оказывает пептид YY (синоним: пептид тирозин-тирозин) – пептидный гормон, продуцируемый L-клетками кишечника, которые выделяют пептид YY в кровоток или, через клеточные отростки, непосредственно в клетки-мишени. Он вырабатывается в кишечнике по всей его длине, однако, в дистальных отделах он синтезируется в больших количествах. Основными стимуляторами секреции пептида YY являются жиры, углеводы и желчные кислоты химуса, а также гастрин-рилизинг пептид [197, 222]. Основные эффекты пептида YY — ингибирование желудочной, желчной и панкреатической секреции и уменьшение моторной активности желудочно-кишечного тракта. В результате этого происходит явление, называемое подвздошным тормозом, когда, после достижения химусом подвздошной кишки его движение замедляется, и он находится более длительное время в кишечнике [123].

Пептид YY является гормоном, снижающим аппетит. При попадании по кровотоку в гипоталамус пептид YY стимулирует нейроны, от которых зависит чувство насыщения и ингибирует нейроны, стимулирующие возникновение аппетита [197].

Гастроинтестинальные гормоны участвуют в регуляции секреции, моторики, всасывания, трофики, высвобождения других регуляторных пептидов, а также оказывают общие эффекты, влияя на обмен веществ, деятельность сердечно-сосудистой и эндокринной систем, пищевое поведение. Перечень гастроинтестинальных гормонов непрерывно пополняется, что открывает перспективы для клинической гастроэнтерологии. В последнее время большинство гормонов получено в чистом виде и установлена их физиологическая роль. Продемонстрированы большая вариабельность структуры этих гормонов, а также разнообразие их функций. Изучение гастроинтестинальных гормонов стало возможным благодаря введению в практику радиоиммунологических и иммуноферментных методов исследования [123].

На сегодняшний день в качестве причины изменения моторики при синдроме раздраженного кишечника с запорами (СРК) считают нарушения в системе «головной мозг – кишечник», что приводит к изменению нервной и гуморальной регуляции двигательной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению. Этот процесс реализуется через нарушение обмена нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов – серотонина, норадреналина, нейротензина, мотиллина, холецистокинина [42].

Ведущая роль в патогенезе СРК отводится воспалению слизистой оболочки толстой кишки. Воспалительный процесс, являющийся результатом действия стрессов, перенесенных кишечных инфекций в сочетании с повышением проницаемости стенки кишки, способствует развитию моторной дисфункции кишечника. Изменение состава кишечной микрофлоры, в том числе и сопутствующий синдром избыточного роста бактерий, считается одной из возможных причин развития воспаления в слизистой оболочке толстой кишки у больных с СРК [56]. В результате изменения состава кишечного содержимого за счет неполного расщепления углеводов, которые подвергаются микробному брожению, а также секреторных нарушений кишечника возникает вторичное воспаление слизистой оболочки кишечника [51].

По данным L. Ohman и M. Simren развитие любого типа СРК связано с гиперплазией энтерохромаффинных клеток, продуцирующих серотонин и мелатонин, высокой экспрессией пептида YY, инфильтрацией слизистой оболочки толстой кишки лимфоцитами, макрофагами и плазмócитами. Наличие активного воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с СРК подтверждено увеличением числа клеток, иммунопозитивных по отношению к основному маркеру воспаления – кальпротектину, продуцируемому макрофагами и моноцитами [208].

Однако до сих пор остается спорным вопрос о значении расстройств моторики в причинно-следственных взаимоотношениях при хроническом запоре

у детей. Остается нерешенной проблема влияния гормонов желудочно-кишечного тракта на течение хронического запора.

Таким образом, гастроинтестинальные гормоны рассматриваются как часть единой системы гуморальной регуляции организма, осуществляемой целостной когортой клеток химической информации, в которой одни и те же или сходные пептиды или амины могут использоваться для нейрокринной, паракринной и эндокринной передачи.

Все вышесказанное обуславливает необходимость пристального внимания к изучению моторно-эвакуаторной функции кишечника при хроническом запоре у детей.

Таким образом, запор остается одной из насущных проблем здравоохранения в связи с широкой распространенностью, патофизиологической неоднородностью клинических форм, низкой эффективностью терапии, отрицательным влиянием на рост и развитие детского организма, а также ухудшением качества жизни и нарушением адаптации ребенка к окружающему миру.

Повсеместное присутствие соединительной ткани во всех отделах пищеварительной системы и ее дисморфогенетические изменения могут обуславливать различные функциональные нарушения органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и развитие хронического запора.

Несмотря на очевидные достижения современной гастроэнтерологии и педиатрии, недостаточно освещены вопросы влияния недифференцированной соединительнотканной дисплазии на формирование и течение хронического запора у детей, в связи с чем актуально углубленное изучение данного состояния не только для разработки его диагностических критериев, но и обоснования профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с хроническим запором.

В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные особенностям метаболизма отдельных компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани при хроническом запоре в педиатрической практике. Совершенствование известных и поиск новых направлений диагностики и

терапии, например определение гликозаминогликанов, открывают перспективы для решения этой проблемы. Мало освещены вопросы динамики содержания показателей гастроинтестинальных полипептидов в процессе лечения хронического запора. Нет обоснованных рекомендаций по выбору средств лечения запора, сделанных на анализе эффективности терапии. Все вышеизложенное обосновывает проведение данного исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Диссертационное исследование выполнено на кафедре педиатрии лечебного и стоматологического факультетов (зав. кафедрой – д.м.н., доцент И.К. Богомолова) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор А.В. Говорин). Набор клинического материала осуществлялся в период с сентября 2013 по сентябрь 2015 гг. на базе гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2» (главный врач – Н.Н. Коновалов) г. Читы. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 57 от 13.11.2013 г.).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Обязательным условием было получение информированного согласия родителей детей и согласие пациентов 15 лет и старше на участие в исследовании и проведении дополнительных диагностических вмешательств.

Для решения поставленных задач путем случайной выборки обследовано 96 детей в возрасте от 4 до 17 лет с хроническим запором.

Критериями включения больных в исследование служили:

- наличие у ребенка хронического запора;
- информированное согласие родителей ребенка и согласие пациентов 15 лет и старше на участие в исследовании;
- отсутствие эндокринной патологии, органического поражения центральной нервной системы (ЦНС), психических заболеваний.

Критерии исключения больных из исследования:

- отсутствие у ребенка хронического запора;
- отсутствие информированного согласия родителей ребенка и согласия пациентов 15 лет и старше на участие в исследовании;
- хронические запоры, обусловленные эндокринными и психическими заболеваниями, органическим поражением ЦНС;
- наличие лаксативной болезни;
- аномалии развития кишечника, требующие хирургической коррекции;
- наличие хирургических осложнений.

На основании критериев оценки фенотипической выраженности ДСТ, согласно которой диагностически значимой принималась сумма 40 и более баллов [118; приложение 4] больные разделены на группы: 1-я группа (основная) – 36 (37,5%) пациентов с хроническим запором, ассоциированным с ДСТ; 2-я группа (сравнения) – 60 (62,5%) пациентов с хроническим запором без признаков ДСТ.

Группу контроля составили 20 детей аналогичного возраста I группы здоровья. Распределение пациентов с хроническими запорами по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с хроническими запорами по полу и возрасту

Половозрастная характеристика		Группы больных		1 группа (n=36)		2 группа (n=60)		p
		абс	%	абс	%			
3-6 лет (n=36)	мальчики (n=17)	5	13,9	12	20,0	0,45		
	девочки (n=19)	6	16,7	13	21,6			
7-11 лет (n=40)	мальчики (n=25)	9	25,0	16	26,7	0,86		
	девочки (n=15)	6	16,7	9	15,0			
12-18 лет (n=20)	мальчики (n=8)	5	13,9	3	5,0	0,13		
	девочки (n=12)	5	13,9	7	11,7			
Всего (n=96)	мальчики (n=50)	19	52,8	31	51,7	0,92		
	девочки (n=46)	17	47,2	29	48,3			
	Всего (n=96)	36	100,0	60	100,0			

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий χ^2).

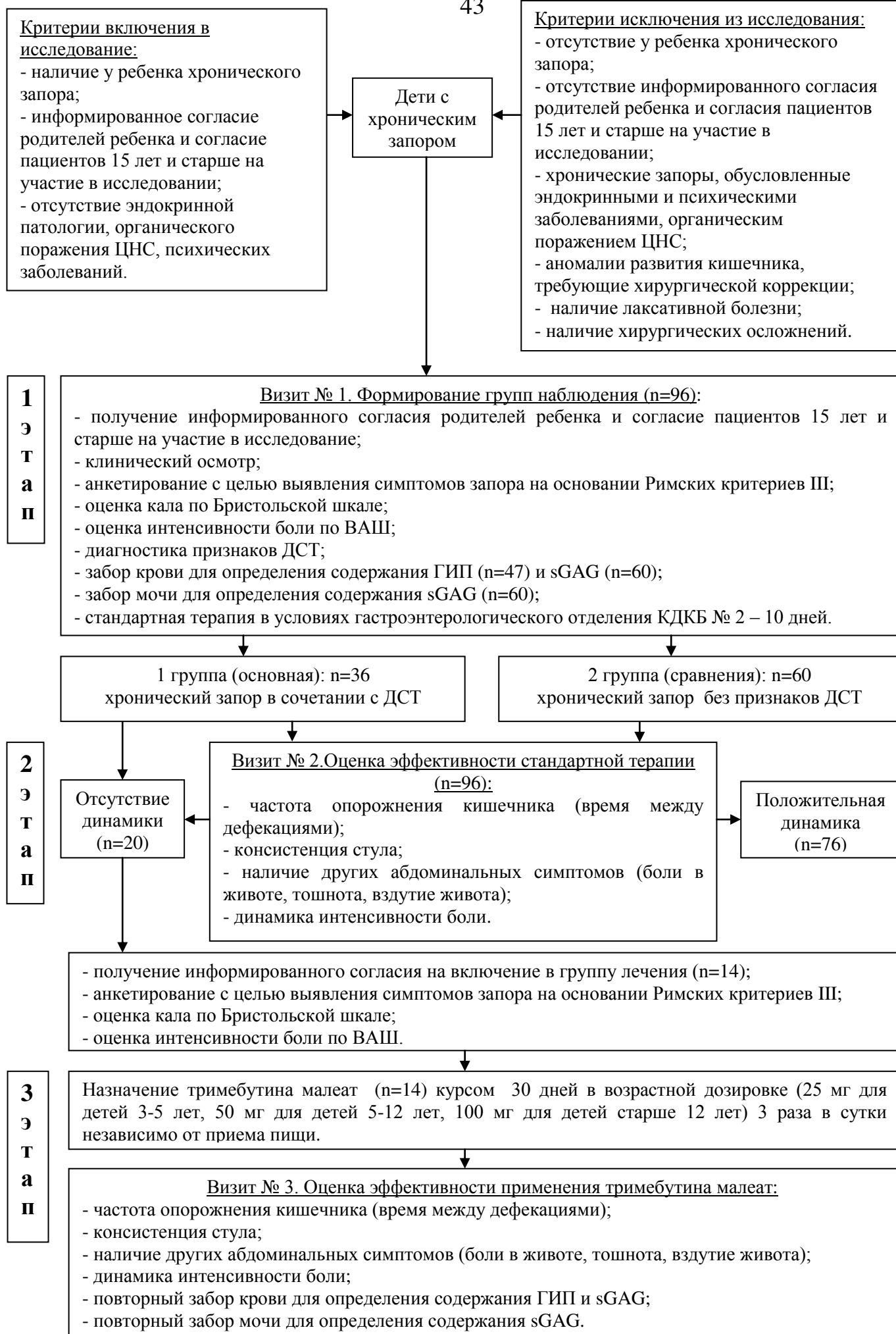


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с дизайном исследования (рис. 1):

1). Визит № 1. Формирование групп наблюдения:

- получение информированного согласия родителей ребенка и согласие пациентов 15 лет и старше на участие в исследовании;
- клинический осмотр;
- анкетирование с целью выявления симптомов запора на основании Римских критериев III (приложение 1);
- оценка кала по Бристольской шкале (приложение 2);
- оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (приложение 3);
- диагностика признаков ДСТ (приложение 4);
- забор крови для определения содержания ГИП и sGAG;
- забор мочи для определения концентрации sGAG;
- назначение стандартной терапии в течение 10 дней в условиях гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2».

Проведен анализ клинической картины хронического запора в зависимости от пола и возраста детей, различий не представлено, в связи с чем возрастные и гендерные особенности в дальнейшей работе не учитывались.

Для установления запора использовали указания международного согласительного документа – Римские критерии III. Запор диагностировался при наличии у ребенка на протяжении последних 3 мес. при общей продолжительности симптоматики 6 мес. двух или более из следующих симптомов: два или менее актов дефекации в неделю, один или более эпизодов недержания кала в неделю, «поза удержания» или чрезмерное волевое удержание кала в анамнезе, болезненная или требующая больших усилий дефекация, наличие большого объема каловых масс в прямой кишке, каловые массы большого диаметра в анамнезе, которые могли препятствовать отхождению [187].

Анамнестические и клинические проявления заболевания анализировали с помощью специально разработанной анкеты (приложение 1). При определении

запора учитывалась и консистенция стула, которую можно охарактеризовать по Бристольской шкале форм кала (приложение 2). Бристольская шкала форм кала: 1-й тип – отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются; 2-й тип – в форме колбаски, но комковатый; 3-й тип – в форме колбаски, но с ребристой поверхностью; 4-й тип – в форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий; 5-й тип – мягкие маленькие шарики с ровными краями; 6-й тип – рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул; 7-й тип – водянистый, без твердых частиц. Согласно данной шкале, форма кала 1-го и 2-го типа свидетельствует о запоре [185, 186].

Для оценки интенсивности боли в животе использовалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), которая представляет собой прямой отрезок длиной 10 см (приложение 3). Пациенту предлагалось сделать на нем отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли. Начальная точка отрезка обозначает отсутствие боли – 0, конец отрезка соответствует невыносимой боли – 10. Шкала Вонга-Бейкера применялась для оценки интенсивности боли у детей 4-7 лет. Она включает картинки с изображением лиц – улыбающегося лица, что означает отсутствие боли (0 баллов из 5), искаженного гримасой плачущего лица, что свидетельствовало о наибольшей интенсивности боли (5 баллов из 5).

Всем детям, включенным в исследование, проведена диагностика фенотипических проявлений ДСТ с использованием таблицы модифицированных диагностических признаков В.Г. Арсентьева, в которой представлены критерии оценки фенотипической выраженности ДСТ [118]. Диагностически значимой для ДСТ принималась сумма 40 и более баллов (приложение 4).

Выявление висцеральных признаков ДСТ у детей с хроническим запором осуществляли с помощью инструментальных методов обследования: эзофагогастродуоденоскопии (ФГДС), ультразвукового обследования органов брюшной полости, эхокардиографии (ЭхоКГ), ирригографии; осмотра окулиста, невролога, хирурга, лора и гематолога.

Всем пациентам проведена антропометрия. Физическое развитие оценивалось согласно общепринятой методике измерений по абсолютным значениям антропометрических показателей. Гармоничность физического развития рассчитывалась по центильным таблицам. Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение массы тела к квадрату длины тела: $ИМТ = (\text{вес [кг]}) / (\text{рост [м]}^2)$. Ожирение устанавливали как превышение 95-го перцентиля ИМТ для соответствующего возраста и пола. Избыточную массу тела диагностировали при ИМТ более 85-го перцентиля, но ниже 95-го [101].

Недостаточность питания вычисляли как отношение фактического роста к должностующему росту по возрасту в процентах: 1 степень недостаточности питания – при снижении массы тела до 90-95%, 2 степень – 85-89%, менее 85% – 3 степень [86].

Обследование в стационаре проводилось по общепринятым методикам. ФГДС производилась детским фиброгастродуоденоскопом Olympus GIF-XPE (Япония). Кислотообразующую функцию желудка оценивали методом кратковременной внутрижелудочной рН-метрии с помощью аппарата «Гастроскан-5М». С целью определения состояния слизистой оболочки толстой кишки выполнялась ректороманоскопия, которая при необходимости сопровождалась гистологическим исследованием взятых биоптатов. Контрастное рентгенологическое исследование толстой кишки (ирригография) осуществляли по общепринятому способу для оценки ее анатомического положения, сократительной способности и выявления возможной зоны аганглиоза. Выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочеполовой системы. Все дети проконсультированы хирургом с ректальным осмотром прямой кишки. Из исследования исключались дети с осложнениями хирургического характера (хронический геморрой, дивертикулез, дивертикулит, анальная трещина, язвы, кровотечения, перфорации, выпадение прямой кишки) и пациенты, требующие хирургической коррекции по поводу аномалий развития кишечника.

Забор крови и мочи для определения содержания сульфатированных гликозаминогликанов (n=60) осуществлялся у детей с рентгенологически подтвержденным нарушением фиксации кишечника (колоноптоз), а также изменением размеров и длины кишечника (долихосигма, мегадолихосигма, долихоколон, мегаколон), что является висцеральным проявлением ДСТ [45].

Основанием для изучения сывороточной концентрации гастроинтестинальных полипептидов, регулирующих моторику толстой кишки (n=47), служило установление 1 и 2 типа кала по Бристольской шкале, как одного из клинко-диагностических критериев наличия запора у детей [185, 186].

Всем детям (n=96) в условиях стационара в течение 10 дней назначался комплекс лечебно-профилактических мероприятий, состоящий из немедикаментозных мер (коррекция питания, организация режима посещения туалета, физиотерапевтические процедуры) и медикаментозных методов (очистительные клизмы, слабительные, регуляторы моторики – прокинетики и спазмолитики, пре- и пробиотики).

Коррекция питания включала соблюдение диеты № 3 и водного режима – употребления жидкости ребенком до 1,5–2 литра в день. Организация режима посещения туалета подразумевала высаживание ребенка на горшок строго в одно и то же время (даже при отсутствии позыва на дефекацию). Курс физиотерапевтических процедур рекомендовался в зависимости от типа расстройств. При гипермоторных запорах использовался электрофорез с папаверином на область живота. При гипомоторных запорах применялась терапия синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия) на область кишечника [38, 65].

В случаях длительной задержки стула проводилось механическое очищение кишечника с помощью ежедневных очистительных клизм. Лекарственная коррекция запоров включала: а) прием пероральных слабительных средств с осмотическим действием (преимущественно препараты лактулозы); б) спазмолитики, наиболее часто использовался дротаверин; в) прокинетики –

домперидон; г) пребиотики и пробиотики назначались, в основном, линекс и аципол [38, 65].

2). Визит № 2. Оценка эффективности стандартной терапии:

- клинический осмотр;
- анкетирование с целью выявления симптомов запора на основании Римских критериев III;
- оценка кала по Бристольской шкале;
- повторное проведение ректороманоскопии;
- оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале.

По результатам проведенного лечения у 20 (20,8%) человек из 1 группы наблюдения отмечена слабая положительная динамика за счет сохранения болевого и синдрома кишечной диспепсии, что служило основанием для включения их в группу дальнейшего наблюдения по клинико-лабораторной эффективности применения препарата тримебутина малеат (торговое название «Тримедат®», ОАО «Валента Фарм», Россия). Родители только 14 пациентов из группы детей с хроническими запорами на фоне ДСТ и отсутствием положительной динамики от проведенных стандартных лечебно-профилактических мероприятий дали информированное согласие на включение детей в группу лечения.

Результаты лечения сравнивались с аналогичными показателями 20 детей, не получавших лекарственную коррекцию (группа контроля). Всем пациентам назначался комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий коррекцию питания, организацию режима посещения туалета ребенком. Терапевтический курс тримебутина малеата составил 30 дней в возрастной дозировке (25 мг для детей 3-5 лет, 50 мг для детей 5-12 лет, 100 мг для детей старше 12 лет) 3 раза в сутки независимо от приема пищи согласно инструкции производителя.

3). Визит № 3. Оценка эффективности применения тримебутина малеат.

Эффективность лечения оценивали на 31 день от начала курса на основании динамики основных клинических симптомов заболевания и лабораторных

сдвигов. После пройденного курса терапии дети и их родители повторно заполняли анкету ВАШ. Критериями эффективности лечения служили: 1) частота опорожнения кишечника (время между дефекациями); 2) консистенция стула; наличие других абдоминальных симптомов (боли в животе, тошнота, вздутие живота); 3) динамика интенсивности боли; 4) динамика уровня ГИП и sGAG в сыворотке крови; 5) динамика содержания sGAG мочи; 6) контрольное проведение ректороманоскопии.

2.2. Определение содержания сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче

В качестве маркеров метаболизма соединительной ткани исследовали концентрацию сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) в сыворотке крови и моче. Определение sGAG проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов WIESLAB® sGAG quantitative kit фирмы EURO DIAGNOSTICA (Швеция) в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Измерение выполняли с помощью ИФА-ридера фирмы ASYS Expert 96 (Англия). Обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения «Аналитика». Количественное содержание sGAG выражали в мг/л.

2.3. Определение содержания гастроинтестинальных полипептидов (пептида YY, серотонина, холецистокинина) в сыворотке крови

Исследование уровня гастроинтестинальных полипептидов (ГИП) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов GENERAL PROTOCOL FOR Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) фирмы BCM Diagnostics в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Измерение выполняли с

помощью ИФА-ридера фирмы ASYS Expert 96 (Англия). Количественное содержание ГИП выражали в нг/мл.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 10» (StatSoft, USA) [132] и Microsoft Excel 2007. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на соответствие нормальному распределению с использованием критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилки. Распределение признаков в каждой группе отличалось от нормального, поэтому для оценки статистической значимости полученных результатов использовали методы непараметрической статистики. Для определения различий в группах с независимыми переменными использовался критерий Манна-Уитни, различия между зависимыми выборками оценивались с применением критериев χ -квадрат Макнемара и Вилкоксона. Для оценки значимости различий в группах, имеющих качественные переменные, применяли χ -квадрат Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей).

С целью выявления признаков, позволяющих охарактеризовать осложнения хронического запора, ассоциированного с дисплазией соединительной ткани, применен пошаговый дискриминантный анализ с включением. В ходе пошагового дискриминантного анализа предложены 2 модели дискриминантного анализа или линейные классификационные функции для наличия или отсутствия осложнений:

$$D = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_m \times X_m$$

(где D - значение функции, a - константа, b_k - коэффициент при соответствующем независимом признаке, X_k - значение независимого признака). Если после подставления значений « X » в полученные формулы, итоговое число функции для осложненного течения окажется больше, чем для его отсутствия, то предполагается наличие осложнений. В противном случае - отсутствие осложнений.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика фенотипических и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани при хронических запорах у детей

Анализ частоты встречаемости фенотипических и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани у детей с хроническими запорами представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Частота фенотипических и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани у детей с хроническими запорами

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	1 группа (n=36)		2 группа (n=60)		p
			абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Фенотипические признаки ДСТ:							
1. Анамн ез	1.1 Медленное заживление ран и рубцов	0 - нет жалоб	11	30,6	40	66,7	0,00
		1 - единичные в течение жизни	13	36,1	8	13,3	0,01
		2 - несколько раз в год	10	27,8	9	15	0,12
		3 - ежемесячно и чаще	2	5,6	3	5	0,90
	1.2 Боли в суставах	0 - нет жалоб	16	44,4	39	65	0,04
		1 - единичные в течение жизни	8	22,2	13	21,7	0,94
		2 - несколько раз в год	5	13,9	4	6,7	0,23
		3 - ежемесячно и чаще	7	19,4	4	6,7	0,05
	1.3 Чувство недостатка воздуха	0 - нет жалоб	26	72,2	48	80	0,38
		1 - единичные в течение жизни	4	11,1	8	13,3	0,74
		2 - несколько раз в год	4	11,1	2	3,3	0,12
		3 - ежемесячно и чаще	2	5,6	2	3,3	0,59
	1.4 Повышенная утомляемость	0 - нет жалоб	16	44,4	33	55	0,31
		1 - единичные в течение жизни	10	27,8	23	38,3	0,29
		2 - несколько раз в год	5	13,9	3	5	0,12
		3 - ежемесячно и чаще	5	13,9	1	1,7	0,01
	1.5 Синячковость, носовые кровотечения, кровоточивость	0 - нет жалоб	14	38,9	33	55	0,12
1 - единичные в течение жизни		13	36,1	20	33,3	0,78	
2 - несколько раз в год		6	16,7	5	8,3	0,21	
3 - ежемесячно и чаще		3	8,3	2	3,3	0,28	

1	2	3	4	5	6	7	8
2. Общий осмотр	2.1 Длина тела	0 - 4 коридор и ниже	13	36,1	25	41,7	0,59
		1 - 5 коридор (75-90 центиль)	9	25	12	20	0,56
		2 - 6 коридор (90-97 центиль)	7	19,4	14	23,3	0,65
		3 - 7 коридор (> 97 центиля)	7	19,4	9	15	0,57
	2.2 Соотношение размаха рук к длине тела	0 – размах рук меньше длины тела	4	11,1	43	71,7	0,00
		1 – равен длине тела	5	13,9	9	15	0,88
		2 – 1-1,03	20	55,6	7	11,7	0,00
		3 – > 1,03	7	19,4	1	1,7	0,00
	2.3 Грыжи, диастазы мышц	0 - нет	16	44,4	43	71,7	0,00
		1 – диастаз прямых мышц живота, минимальная пупочная грыжа	17	47,2	14	23,3	0,01
		2 – грыжа передней брюшной стенки	2	5,6	3	5	0,90
		3 – 2 и более грыж	1	2,8	0	0	0,19
	2.4 Астеническое телосложение	0 – нормальное телосложение	1	2,8	40	66,7	0,00
		1 – слабо выраженное	6	16,7	11	18,3	0,83
		2 – средней выраженности	20	55,6	9	15	0,00
		3 – значительно выражено	9	25	1	1,7	0,00
	2.5 Гипоплазия мускулатуры и/или жировой ткани	0 – нет	10	27,8	53	88,3	0,00
		1 – слабо выражены	18	50	6	10	0,00
		2 – средней выраженности	7	19,4	1	1,7	0,00
		3 – значительно выражены	1	2,8	0	0	0,19
3. Кожа	3.1 Атрофические стрии и/или видимая сосудистая сеть	0 – нет	14	38,9	41	68,3	0,00
		1 – слабо выражены	8	22,2	12	20	0,79
		2 – средней выраженности	10	27,8	6	10	0,02
		3 – значительно выражены	4	11,1	1	1,7	0,04
	3.2 Повышенная растяжимость кожи	0 – нет	8	22,2	48	80	0,00
		1 – слабо выражена	16	44,4	8	13,3	0,00
		2 – средней выраженности	10	27,8	4	6,7	0,00
		3 – значительно выражена, более 3 см. на животе при стандартном усилии	2	5,6	0	0	0,06
	3.3 Экхимозы, положительная проба щипка	0 – отрицательная	34	94,4	56	93,3	0,82
		1 – слабо выражены (1-3 петехии)	1	2,8	4	6,7	0,40
		2 – положительная (более 3-х)	1	2,8	0	0	0,19
		3 – выраженная (множественные петехии, экхимоз)	0	0	0	0	-

1	2	3	4	5	6	7	8
	3.4 Сухая морщинистая кожа	0 – нет	26	72,2	55	91,7	0,01
		1 – слабо выражена	7	19,4	5	8,3	0,11
		2 – средней выраженности	3	8,3	0	0	0,02
		3 – значительно выражена	0	0	0	0	-
	3.5 Поперечные складки на животе	0 – нет	2	5,6	7	11,7	0,32
		1 – 1 после сгибания туловища	4	11,1	25	41,7	0,00
		2 – 2 после сгибания туловища	15	41,7	22	36,7	0,62
4. Голова	4.1 Долихоцефалия	0 – нет, цефалический индекс $> 0,75$	13	36,1	42	70	0,00
		1 – слабо выражена, цефалический индекс 0,7-0,75	15	41,7	16	26,7	0,12
		2 – средне выражена; 0,65-0,7	7	19,4	2	3,3	0,00
		3 – значительно выражена; $< 0,65$	1	2,8	0	0	0,19
	4.2 Длинная или короткая шея	0 – нет	10	27,8	44	73,3	0,00
		1 – слабо выражена	14	38,9	14	23,3	0,10
		2 – средней выраженности	12	33,3	2	3,3	0,00
		3 – значительно выражена	0	0	0	0	-
	4.3 Аномалии ушных раковин (низкое расположение, асимметрия, неправильное развитие завитков; малые, присосшие мочки ушей; большие, маленькие, оттопыренные)	0 – нормальная форма	10	27,8	35	58,3	0,00
		1 – 1 признак	13	36,1	14	23,3	0,17
		2 – 2-3 признака	8	22,2	9	15	0,36
		3 – > 3 признаков или значительная выраженность 2-3	5	13,9	2	3,3	0,05
	4.4 Высокое / готическое небо	0 – нет	5	13,9	19	31,7	0,05
1 – слабо выражено		11	30,6	30	50	0,06	
2 – средней выраженности		17	47,2	11	18,3	0,00	
3 – значительно выражено		3	8,3	0	0	0,02	
5. Туловище	5.1 Деформация грудной летки (воронкообразная, килевидная)	0 – нет	9	25	42	70	0,00
		1 – 1 степени	21	58,3	17	28,3	0,00
		2 – 2 степени	3	8,3	1	1,7	0,11
		3 – 3 степени	3	8,3	0	0	0,02

1	2	3	4	5	6	7	8
	5.2 Сколиоз / сколиотическая осанка	0 – нет	23	63,9	58	96,7	0,00
		1 – I степени по В.Д.Чаклину	12	33,3	2	3,3,	0,00
		2 – II степени по В.Д.Чаклину	1	2,8	0	0	0,19
		3 – III-IV степени по В.Д.Чаклину	0	0	0	0	-
	5.3 Грудной кифоз	0 – нет	33	91,7	60	100	0,02
		1 – 1 степени (легкий)	2	5,6	0	0	0,06
		2 – 2 степени (средней степени)	1	2,8	0	0	0,19
		3 – 3 и более степени	0	0	0	0	-
6. Лицо	6.1 Широко / близко расположенные глаза	0 – нет	8	22,2	30	50	0,00
		1 – слабая выраженность	15	41,7	23	38,3	0,74
		2 – средняя выраженность	13	36,1	7	11,7	0,00
		3 – значительная выраженность	0	0	0	0	-
	6.2 Патология глаз (вывихи хрусталика, кератоконус, анизокория, голубые склеры, колобомы)	0 – нет	23	63,9	50	83,3	0,03
		1 – 1 признак	13	36,1	9	15	0,01
		2 – 2 признака	0	0	1	1,7	0,43
		3 – 3 и более	0	0	0	0	-
	6.3 Скошенность подбородка	0 – нет	14	38,9	39	65	0,01
		1 – слабая выраженность	18	50	21	35	0,14
		2 – средняя выраженность	4	11,1	0	0	0,00
		3 – значительная выраженность	0	0	0	0	-
7. Руки	7.1 Гипермобильность суставов (переразгибание в локтевых и лучезапястных суставах)	0 – нет	12	33,3	48	80	0,00
		1 – локтевые 90-100°, лучезапястные 45-90° при сгибании и/или разгибании	17	47,2	11	18,3	0,00
		2 - локтевые 100-110°, лучезапястные < 30-45° при сгибании и/или разгибании	4	11,1	1	1,7	0,04
		3 - локтевые > 110°, лучезапястные складывание при сгибании и/или разгибании	3	8,3	0	0	0,02
	7.2 Длинные пальцы; (+) симптом большого пальца	0 – нормальная длина пальцев	15	41,7	52	86,7	0,00
		1 – незначительное удлинение, пальцы смыкаются на запястье	14	38,9	5	8,3	0,00

1	2	3	4	5	6	7	8
		2 – удлинение, пальцы на запястье перекрываются менее чем на 1 фалангу	7	19,4	3	5	0,02
		3 – значительное удлинение, пальцы на запястье перекрываются на 1 фалангу, длина ладони > 0,1 длины тела	0	0	0	0	-
	7.3 Короткие / кривые мизинцы	0 – нет	24	66,7	48	80	0,14
		1 – незначительное укорочение мизинцев (не достают до дистального межфалангового сустава 4 пальца)	10	27,8	12	20	0,38
		2 – укорочение и незначительная клинодактилия	2	5,6	0	0	0,06
		3 – значительное укорочение и выраженная клинодактилия, в том числе других пальцев	0	0	0	0	-
8. Ноги	8.1 Увеличение длины стопы, плоскостопие	0 – нет	21	58,3	53	88,3	0,00
		1 – I степени, слабо выраженное	14	38,9	6	10	0,00
		2 – II степени, компенсированное	1	2,8	1	1,7	0,71
		3 – III и более степени, выраженное, длина стопы >0,15 длины тела	0	0	0	0	-
	8.2 гипермобильность суставов (переразгибание коленных суставов, сгибание стопы 45°С)	0 – нет	24	66,7	59	98,3	0,00
		1 – коленные 90-100°, голеностопные < 45-90° при разгибании	12	33,3	1	1,7	0,00
		2 – коленные 100-110°, голеностопные 30- 45° при разгибании	0	0	0	0	-
		3 – коленные >110°, голеностопные < 30°	0	0	0	0	-
	8.3 Сандалевидная щель	0 – нет	3	8,3	17	28,3	0,01
		1 – I и II пальцы смыкаются	15	41,7	33	55	0,20
		2 – I и II пальцы не смыкаются	16	44,4	10	16,7	0,00
		3 – зазор более 10 мм	2	5,6	0	0	0,06
	Висцеральные признаки ДСТ:						
Желудочно-кишечный тракт							
Колоноптоз			25	69,4	35	58,3	0,27
ВАР кишечника (долихосигма, мегадолихосигма, мегаколон)			20	55,6	40	66,6	0,27

Деформация желчного пузыря	20	55,6	38	63,3	0,45
Недостаточность баугиниевой заслонки	12	33,3	25	41,7	0,41
Дуодено-гастральный рефлюкс	4	11,1	8	13,3	0,74
Гастроэзофагеальный рефлюкс	1	2,8	3	5	0,59
Сердечно-сосудистая система					
Хорды левого желудочка	21	58,3	15	25	0,00
Пролапс митрального клапана	9	25	4	6,7	0,01
Открытое овальное окно	3	8,3	2	3,3	0,28
Пролапс трикуспидального клапана	2	5,6	0	0	0,06
Аневризма межпредсердной перегородки	1	2,8	0	0	0,19
Органы зрения					
Голубые склеры	11	30,6	8	13,3	0,04
Миопия (>3D)	6	16,7	4	6,7	0,12
Гиперметропия	2	5,6	1	1,7	0,28
Спазм аккомодации	2	5,6	0	0	0,06
Гетерохромия	1	2,8	0	0	0,19
Нервная система					
Синдром вегетативной дистонии	11	30,6	10	16,7	0,11
Дорсопатия ШОП	5	13,9	4	6,7	0,23
Гипертензионный синдром	2	5,6	3	5	0,90
Гематологические признаки					
Носовые кровотечения	9	25	5	8,3	0,02
Экхимозы, (+) симптом щипка	2	5,6	0	0	0,06
Оториноларингология					
Искривление носовой перегородки	9	25	2	3,3	0,00
Мочевыводящая система					
Нефроптоз	5	13,9	4	6,7	0,23
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	2	5,6	0	0	0,06

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий χ^2).

Распространённость ДСТ среди детей с хроническими запорами составила 37,5% (36 случаев из 96). Количество фенотипических признаков при этом превышало пороговый уровень – 40 и более баллов [6, 7, 8, 118].

Анализ характерных проявлений ДСТ у детей с хроническими запорами представлен с учетом выраженности фенотипических признаков, суммарная оценка которых складывалась из 2 и 3 баллов.

Анамнестические данные свидетельствовали о медленном заживлении ран и рубцов у 33,4%; болях в суставах – 33,3%, испытываемых ежемесячно у 19,4% детей; повышенной утомляемости – 27,8%; склонности к синячковости, носовым

кровотечениям, кровоточивости – 25%; чувстве нехватки воздуха – у 16,7% пациентов.

При хроническом запоре, протекавшем на фоне ДСТ, достаточно часто (80,6%) регистрировался астенический тип телосложения. В 75% случаев размах рук превышал длину тела. Гипоплазия мускулатуры и/или жировой ткани различной степени выраженности обнаружена у 22,2% детей. Грыжи передней брюшной стенки отмечались у 8,4% детей.

Наиболее частыми диспластическими проявлениями со стороны кожи оказались наличие 2-х и более поперечных складок на животе – 83,4%; атрофические стрии и/или видимая подкожная сосудистая сеть встречались в 38,9% случаев; повышенную растяжимость кожи имели 33,4% больных.

Легко ранимая кожа или повышенная ломкость капилляров (экхимозы и положительная проба шипка), свидетельствующие о неполноценности эластина и коллагена соединительной ткани мелких сосудов, определялись лишь у 2,8% больных.

Высокое или готическое небо обнаружено в 20 (55,5%) случаях. Аурикулярные аномалии, проявляющиеся низким расположением, асимметрией, неправильным развитием завитков; малыми, приросшими мочками ушей; большими, маленькими, оттопыренными ушами, зафиксированы у 36,1% пациентов. Сочетание трех и более аномалий отмечено у 13,9% исследуемых. Длинная или короткая шея имела место в 33,3% наблюдений. У 22,2% детей зарегистрирована долихоцефалия.

Для пациентов с хроническими запорами характерным оказалось поражение соединительной ткани скелета: так, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки установлена в подавляющем большинстве случаев – 74,9%. В 58,3% наблюдений выявлялась деформация грудной клетки 1 степени. По 3 (8,3%) пациента с воронкообразной грудной клеткой имели 2-ю степень и 3-ю степень деформации.

Сколиоз или сколиотическая осанка зарегистрированы у 13 (36,1%), в том числе 1 степени – у 33,3%, 2 степени – у 2,8% пациентов, сколиоз 3 степени не выявлен ни у одного ребенка; грудной кифоз – у 1 (2,8%) исследуемого.

Широко или близко расположенные глаза отмечены в 13 (36,1%) случаях. Скошенность подбородка характерна для 11,1% больных.

Гипермобильность суставов в виде переразгибания в локтевых и лучезапястных суставах наблюдалась в 19,4% случаев. Четверть больных имели длинные пальцы или положительный симптом большого пальца, а треть детей – укорочение мизинцев различной степени.

Из фенотипических признаков нижних конечностей обнаружена сандалевидная щель (50%), деформация стоп в виде плоскостопия различной степени (41,7%), повышенная подвижность коленных и голеностопных суставов (33,3%).

Наряду с внешними признаками у детей с хроническими запорами выявлялись внутренние проявления соединительнотканной дисплазии. При исследовании органов брюшной полости у половины (55,6%) детей обнаружены деформации желчного пузыря, которые в 11,1% случаях сочетались с моторными нарушениями гепато-билиарной системы. По результатам ирригографии у 69,4% пациентов диагностирован птоз ободочной кишки различной степени выраженности. У 55,6% детей зафиксированы различные аномалии толстого кишечника, в том числе долихосигма (38,9%), долихомегаколон (11,1%), в единичных случаях (по 2,8%) регистрировались мегадолихосигма и долихоколон. Толсто-тонкокишечный рефлюкс, причиной которого служит несостоятельность баугиниевой заслонки, имел место у 33,3% детей. Признаки дуодено-гастрального рефлюкса наблюдались в 11,1% случаев, тогда как гастроэзофагеальный рефлюкс диагностирован лишь у 1 ребенка.

В соответствии с поставленной целью и задачами вполне объяснима одинаковая частота висцеральных признаков со стороны ЖКТ в обеих группах.

Наиболее частыми эхокардиографическими признаками служили хорды в полости левого желудочка (58,3%), пролапс митрального клапана 1 степени

(25%), который в 11,1% случаев сочетался с наличием хорд. Открытое овальное окно выявлено у 3 (8,3%) детей. Проплап трикуспидального клапана 1 степени с регургитацией 1 степени наблюдался гораздо реже – в 5,6% случаев. Аневризма межпредсердной перегородки небольших размеров (не более 10 мм) встретилась у 1 пациента (2,8%).

Патология со стороны органов зрения выявлена в 61,3% случаев. Так, голубые склеры зарегистрированы у 30,6% детей, у 6 (16,7%) отмечалась миопия разной степени выраженности. С одинаковой частотой (5,6%) встретились спазм аккомодации и гиперметропия. В 1 (2,8%) случае обнаружена гетерохромия.

К проявлениям ДСТ со стороны нервной системы относят синдром вегетососудистой дистонии, дорсопатию шейного отдела позвоночника, гипертензионный синдром. Нами не отмечено каких-либо отличий по частоте встречаемости данных признаков в группах.

В группе пациентов с хроническими запорами нередкими были носовые кровотечения (25%) и склонность к легкому образованию экхимозов (5,6%).

У 25% детей с хроническими запорами на фоне ДСТ регистрировалось искривление носовой перегородки ($p < 0,05$).

Диспластические изменения со стороны органов мочевыводящей системы среди больных с хроническим запором проявлялись нефроптозом (13,9%) и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (5,6%).

Таким образом, у детей с хроническими запорами на фоне ДСТ наиболее часто встречались такие кожные и костно-мышечные признаки ДСТ, как астенический тип телосложения (80,6%), различные деформации грудной клетки (74,9%), готическое/высокое небо (55,5%), сандалевидная щель на стопе (50%), деформированные ушные раковины (36,1%), повышенная растяжимость кожи (33,4%).

В заключении следует отметить, что в структуре соединительнотканых нарушений при хронических запорах у детей ведущее место принадлежало признакам со стороны желудочно-кишечного тракта, что объясняется дизайном

исследования. Среди других висцеральных проявлений ДСТ выявлены изменения зрительного анализатора, сердечно-сосудистой, нервной систем.

3.2. Клинико-anamнестическая характеристика хронических запоров у детей

Общая клинико-anamнестическая характеристика хронических запоров представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-anamнестическая характеристика хронических запоров у детей

Показатель	Группы детей	Характеристика	1 группа (n=36)		2 группа (n=60)		p
			абс	%	абс	%	
1		2	3	4	5	6	7
1. Анамнестическая характеристика							
Диагноз установлен впервые			19	52,8	45	75,0	0,02
Длительность хронического запора	1-3 лет		12	33,3	26	43,4	0,33
	4-6 лет		7	19,4	20	33,3	0,14
	7-10 лет		17	47,3	14	23,3	0,01
Наследственная предрасположенность			6	16,7	11	18,3	0,83
Отягощенный алергоanamнез			10	27,8	21	35,0	0,46
Питание на первом году жизни	Естественное		19	52,8	30	50,0	0,79
	Искусственное		17	47,2	30	50,0	0,79
Сроки введения прикорма	3 мес.		0	0,0	3	5,0	0,17
	4 мес.		12	33,3	21	35,0	0,86
	5 мес.		14	38,9	25	41,7	0,78
	старше 6 мес.		10	27,8	11	18,3	0,27
Вид первого прикорма	Овощной		13	36,1	30	50,0	0,18
	Злаковый		23	63,9	30	50,0	0,18
2. Физическое развитие							
Рост	Средний		18	50,0	25	41,7	0,42
	Высокий		13	36,1	23	38,3	0,82
	Низкий		5	13,9	12	20,0	0,44
Гармоничность антропометрических показателей	Гармоничное		24	66,7	49	81,7	0,09
	Дисгармоничное		10	27,8	11	18,3	0,27
	Резко дисгармоничное		2	5,5	-	-	0,06
Типы физического развития	Мезосоматический		19	52,8	29	48,3	0,67
	Макросоматический		11	30,5	21	35,0	0,65
	Микросоматический		6	16,7	10	16,7	1,00

1	2	3	4	5	6	7
ИМТ	Нормальный ИМТ (18,5-24,5)	19	52,8	32	53,3	0,95
	Избыточная масса (25,0-29,9)	1	2,8	8	13,3	0,08
	Ожирение (30-40)	1	2,8	10	16,7	0,03
	Недостаточность питания (<18,5), в т.ч.:	15	41,7	10	16,7	0,00
	- 1 степень (90-95%)	9	25,0	5	8,3	0,02
	- 2 степень (89-85%)	3	8,3	2	3,3	0,28
	- 3 степень (<85%)	3	8,3	3	5,0	0,51

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий χ^2).

Диагноз хронического запора выставлен впервые 52,8% больным первой и 75% второй групп ($p=0,02$), при этом необходимо отметить, что симптомы заболевания наблюдались у пациентов на протяжении от 1 до 5 лет, что подтверждает важность проблемы.

Установлено, что длительность хронического запора у детей основной группы продолжалась 1-3 года – у 12 (33,3%), 4-6 лет – у 7 (19,4%), 7-10 лет – у 17 (47,3%) пациентов.

В группе сравнения продолжительность течения болезни от 1 до 3 лет составила 26 (43,4%), 4-6 лет – 20 (33,3%), 7-10 лет – 14 (23,3%) случаев.

Среди детей с установленным ранее диагнозом, хронический запор у 8 (22,2%) пациентов 1 группы и 2 (3,3%) – второй, страдали тяжелым осложненным течением заболевания, проявляющимся ежедневным каломазанием, отсутствием самостоятельной дефекации и необходимостью регулярного проведения очистительных клизм для опорожнения кишки.

Наследственная предрасположенность к хроническому запору подтверждается большой частотой данного заболевания у родственников в двух поколениях. Так, в первой и второй группах этот показатель составил соответственно 16,7% и 18,3% ($p > 0,05$).

Аллергическую отягощенность в первой группе имели 27,8% пациентов, во второй – 35% детей ($p>0,05$).

В ранний период детства грудное молоко получали 19 (52,8%) детей, на искусственном вскармливании находились 17 (47,2%) обследуемых первой группы. В группе сравнения естественное и искусственное вскармливание встречалось с одинаковой частотой – по 30 (50%) человек. Доля детей, принимавших коровье молоко, составила 8,3% и 6,7% соответственно ($p>0,05$). Сроки введения новых продуктов в рацион питания в 72,2% и 81,7% наблюдений совпадали с рекомендациями «Национальной программы питания детей первого года жизни» [71]. При этом дети 1 группы в 1,5 раза чаще начинали получать прикормы в возрасте старше 6 месяцев ($p>0,05$). Раннее введение прикорма отмечено у 3 (5%) детей 2 группы ($p>0,05$). В качестве первого прикорма у 63,9% детей основной группы использовались продукты на зерновой основе (каши), а в 36,1% - овощи, тогда как в группе сравнения аналогичные показатели составили 50% и 50% ($p>0,05$).

Низкие показатели роста у детей с хроническими запорами, ассоциированными с ДСТ, отмечены в 5 (13,9%) случаях, тогда как во второй группе – 12 (20%) ($p=0,44$). Высокий рост выявлен у 13 (36,1%) исследуемых первой и 23 (38,3%) – второй группы ($p>0,05$). В подавляющем большинстве (соответственно 50% и 41,7%) среди детей обеих групп преобладали дети среднего роста ($p>0,05$).

Пациенты основной группы имели гармоничное физическое развитие в 24 (66,7%), дисгармоничное – 10 (27,8%), резко дисгармоничное – 2 (5,6%) случаях, что не отличалось от показателей группы сравнения ($p>0,05$).

У детей основной группы микросоматотип определялся в 6 (16,7%), мезосоматотип – 19 (52,8%), макросоматотип – 11 (30,5%) случаях. В группе сравнения микросомия установлена у 10 (16,7%) больных, мезосомия – 29 (48,3%), макросоматический тип телосложения имели 35% осмотренных ($p>0,05$).

У пациентов второй группы избыточную массу тела регистрировали в 4,7 раза чаще, чем в основной группе ($p>0,05$). Ожирение диагностировано у каждого

шестого пациента группы сравнения, в основной группе – установлено у 1 (2,8%) ребенка ($p < 0,05$). Тогда как 41,6% пациентов с хроническими запорами на фоне ДСТ имели недостаточность питания, что превышало в 2,5 раза аналогичный показатель во второй группе ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлены данные о частоте встречаемости основных симптомов хронического запора у детей.

Таблица 4 – Частота встречаемости основных симптомов хронического запора у детей

Симптомы	Группы детей	Характеристика симптома	1 группа (n=36)		2 группа (n=60)		p
			абс	%	абс	%	
1		2	3	4	5	6	7
Задержка стула		3 дня	14	38,9	37	61,7	0,03
		4-6 дней	7	19,4	10	16,6	0,73
		свыше 7 дней	15	41,7	13	21,7	0,03
Затруднение дефекации		При каждом акте	11	30,6	22	36,7	0,54
		Иногда	25	69,4	38	63,3	0,54
Натуживание во время дефекации		При каждом акте	13	36,1	25	41,7	0,59
		Иногда	23	63,9	35	58,3	0,59
Длительность пребывания в туалете (свыше 5 мин.)		При каждом акте	11	30,6	17	28,3	0,81
		Иногда	25	69,4	43	71,7	0,81
Ощущение неполного опорожнения кишечника		При каждом акте	3	8,3	7	11,7	0,60
		Иногда	33	91,7	53	88,3	0,60
Боли при дефекации		При каждом акте	8	22,2	19	31,7	0,31
		Иногда	28	77,8	41	68,3	0,31
Наличие прожилок крови в кале		При каждом акте	-	-	2	3,3	0,26
		Иногда	9	25,0	25	41,7	0,09
		Нет	27	75,0	33	55,0	0,05
Каломазание		Ежедневно	9	25,0	11	18,3	0,43
		Иногда	7	19,4	11	18,3	0,89
		Нет	20	55,6	38	63,3	0,45
Оценка кала по Бристольской шкале		1 тип	4	11,1	7	11,7	0,93
		2 тип	12	33,3	24	40,0	0,51
		3 тип	20	55,6	26	43,3	0,24
		4 тип	-	-	3	5,0	0,17
		5-7 типы	-	-	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7	
Данные объективного осмотра:							
Периорбитальный цианоз		27	75,0	54	90,0	0,05	
Обложенность языка		35	97,2	56	93,3	0,40	
Вздутие живота		13	36,1	15	25,0	0,24	
Болезненность области	в	левой подвздошной	34	94,4	60	100,0	0,06
		мезогастрия	30	83,3	48	80,0	0,68
		эпигастрия	19	52,8	32	53,3	0,95
		правого подреберья	7	19,4	10	16,7	0,73
		левого подреберья	5	13,9	3	5,0	0,12
Пальпируемые «каловые камни»		11	30,6	8	13,3	0,04	

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий χ^2).

При обращении за медицинской помощью пациенты предъявляли жалобы на задержку стула до 3 дней, которая в основной группе отмечалась в 38,9%, группе сравнения – 61,7% случаев ($p < 0,05$); от 4 до 6 суток – 19,4% и 16,6% ($p > 0,05$), свыше 7 дней – 41,7% и 21,7% наблюдений соответственно ($p < 0,05$).

Пациенты 1 и 2 групп отмечали затруднение дефекации, соответственно в 30,6% и 36,7%; натуживание при каждой дефекации – 36,1% и 41,7%; длительное, свыше 5 минут, пребывание в туалете – 30,6% и 28,3%; ощущение неполного опорожнения кишечника – 8,3% и 11,7% случаев ($p > 0,05$).

Боли при дефекации определялись у 22,2% и 31,7% больных ($p > 0,05$). Кроме того, у 3,3% детей второй группы кровь в стуле наблюдалась при каждом акте дефекации. Периодическое появление крови отмечал каждый четвертый ребенок первой группы и 41,7% детей второй группы ($p > 0,05$). Отсутствие крови чаще наблюдалось в основной группе (75% против 55%; $p = 0,05$).

Жалобы на ежедневное каломазание предъявляла четверть больных 1 группы и каждый шестой из 2 группы. Недержание кала среди детей основной группы с длительностью заболевания свыше 7 лет встречалось чаще, чем у пациентов с меньшим стажем хронического запора ($p < 0,05$). Иными словами, по

мере прогрессирования запора частота каломазания увеличивалась, что согласуется с данными литературы [19, 105, 110].

1 и 2 типы оценки стула по Бристольской шкале, являющиеся дополнительным клинико-диагностическим критерием хронического запора, регистрировались у каждого второго ребенка как в группе с хроническими запорами на фоне ДСТ, так и без ДСТ ($p > 0,05$).

Болезненность при осмотре левой подвздошной области выявлена у 34 (94,4%), в мезогастрии – 83,3%, эпигастрии – 52,8% больных с хроническими запорами, ассоциированными с ДСТ. Аналогичные данные отмечены у детей 2 группы: болезненность при пальпации живота по ходу левой подвздошной кишки – 100%, вокруг пупка – 48 (80%), в области эпигастрия – в половине случаев ($p > 0,05$).

При пальпации «каловые камни» достоверно чаще определялись среди детей основной группы (30,6% против 13,3%, $p < 0,05$). Длительный промежуток между дефекациями способствовал развитию такого осложнения хронического запора, как энкопрез, выявленного у 44,4% больных первой и 36,6% второй группы ($p > 0,05$).

Функциональный запор диагностирован у 13,9% детей 1 группы и 16,7% во 2 группе ($p > 0,05$).

Результаты проведенного обследования свидетельствуют о высокой распространенности аномалий толстой кишки у детей с хроническими запорами: у 86,1% пациентов с ассоциированной патологией и 83,3% детей 2 группы (табл. 5).

Более половины больных имели различные аномалии развития или фиксации толстого кишечника. В большинстве случаев установлены анатомо-функциональные изменения дистальных отделов толстой кишки в виде долихосигмы (38,9% в первой группе и 56,7% во второй), мегадолихосигмы (соответственно 2,8% и 1,7%), долихоколона (2,8% против 8,3%; $p > 0,05$); у 11,1% детей основной группы диагностирован долихомегаколон ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Частота выявления аномалий толстой кишки

Нозологическая форма	Группы детей		1 группа (n=36)		2 группа (n=60)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
1. Аномалия кишечника, в т.ч.:	20	55,6	40	66,7	0,27		
- долихосигма	14	38,9	34	56,7	0,09		
- мегадолихосигма	1	2,8	1	1,7	0,71		
- долихоколон	1	2,8	5	8,3	0,27		
- долихомегаколон	4	11,1	-	-	0,00		
2. Колоноптоз:	25	69,4	35	58,3	0,27		
- правосторонний	8	22,2	16	26,7	0,62		
- левосторонний	-	-	-	-	-		
- тотальный	17	47,2	19	31,7	0,12		
3. Недостаточность баугиниевой заслонки	12	33,3	25	41,7	0,41		

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий χ^2).

Колоноптоз выявлен у 69,4% детей с хроническими запорами на фоне ДСТ, при этом тотальный колоноптоз определялся у 47,2% обследованных.

Рентгенологические признаки недостаточности баугиниевой заслонки зарегистрированы у трети больных. В 86,1% случаев при выполнении ректороманоскопии обнаружены признаки различной степени выраженности хронического процесса в дистальных отделах толстой кишки, в виде усиления сосудистого рисунка и гиперемии.

В группе хронических запоров без ДСТ колоноптоз обнаружен в 58,3% случаев, у каждого третьего (31,7%) – тотальный. Толсто-тонкокишечный рефлюкс установлен у 41,7% детей ($p > 0,05$). Эндоскопически хронический колит отмечен у 43,3% обследованных ($p < 0,05$).

Данные о структуре сопутствующей гастроэнтерологической патологии отражены в таблице 6.

При эзофагогастродуоденоскопии детей у каждого четвертого первой группы и каждого третьего – второй группы выявлены хронические воспалительные изменения со стороны слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, эти изменения в 100% носили поверхностный характер. Повышенная

секреторная функция желудка зарегистрирована у 1/3 обследуемых 1 группы и у каждого пятого – второй ($p>0,05$).

Таблица 6 – Структура сопутствующей гастроэнтерологической патологии у детей с хроническими запорами

Нозологическая форма	Группы детей		2 группа (n=60)		p
	1 группа (n=36)		абс	%	
Хронический гастрит	14	38,9	23	38,3	0,95
Дисфункция сфинктера Одди	10	27,8	15	25,0	0,76
Деформация желчного пузыря	20	55,6	38	63,3	0,45
Дискинезия желчевыводящих путей	2	5,6	2	3,3	0,59
Гельминтоз	3	8,3	3	5,0	0,51
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1	2,8	3	5,0	0,59
Дуодено-гастральный рефлюкс	4	11,1	8	13,3	0,74
Неспецифический брыжеечный мезаденит	11	30,6	13	21,7	0,33

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p<0,05$) между группами (критерий χ^2).

Нормальная кислотопродукция встречалась в 3,3 раза чаще в группе сравнения (18,3% больных против 5,6%; $p=0,14$). Ассоциация с *Helicobacter pylori* отмечена в единичных случаях. Нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки на основании данных эндоскопического метода исследования и рН-метрии диагностированы у 13,9% детей основной группы и у 18,3% - во 2 группе ($p>0,05$). Дуоденогастральный рефлюкс выявлен в 11,1% и 13,5% наблюдений, гастроэзофагеальный рефлюкс – у 2,8% и 5% детей соответственно ($p>0,05$).

В 55,6% случаях основной и 63,3% - группы сравнения обнаружена деформация желчного пузыря ($p>0,05$).

Наблюдаемые группы по структуре сопутствующей патологии не различались ($p>0,05$), преимущественно выявлялись деформация желчного пузыря, хронический гастрит, неспецифический брыжеечный мезаденит.

Ректальное обследование показало, что у 97,2% детей 1 группы в ампуле прямой кишки содержится кал, тонус сфинктеров прямой кишки в 86,1% случаев достаточный, у 13,9% отмечалось снижение ректо-анального рефлекса.

При пальцевом исследовании прямой кишки больных 2 группы каловые массы в ампуле определялись у 95%, нормальный тонус внутреннего сфинктера у 90% больных, ослабление тонуса зафиксировано в 10% случаях.

Таким образом, при хронических запорах у детей аномалии толстой кишки встречаются с одинаковой частотой независимо от наличия признаков ДСТ. Хронические запоры на фоне ДСТ характеризуются тяжелым осложненным течением, проявляющимся длительностью заболевания свыше 7 лет ($p < 0,05$), воспалительными изменениями слизистой оболочки толстого кишечника ($p < 0,05$), наличием «каловых камней» ($p < 0,05$), долихомегаколона ($p = 0,001$) и сопровождаются недостаточностью питания ($p = 0,001$).

Установлена несвоевременная обращаемость за медицинской помощью при наличии хронического запора, ассоциированного с ДСТ, у детей. В 52,8% случаев родители поздно консультировались со специалистами, несмотря на длительное время от начала появления симптомов запора у ребенка, что обосновывает актуальность проблемы и необходимость ранних профилактических мероприятий, направленных на выявление данной патологии.

3.3. Содержание метаболитов основного вещества соединительной ткани при хронических запорах у детей

В таблице 7 отражены результаты исследования уровня sGAG сыворотки крови и мочи у пациентов с хроническим запором в зависимости от наличия ДСТ.

При сопоставлении с контрольной группой, концентрация sGAG сыворотки крови достоверно выше в группе пациентов с хроническим запором, ассоциированным с ДСТ ($p = 0,002$). Увеличение уровня sGAG в сыворотке крови среди детей без признаков ДСТ, при сравнении с аналогичными данными

контроля, также оказалось статистически значимым ($p=0,0005$). Содержание sGAG в сыворотке крови пациентов с хроническими запорами не зависело от наличия ДСТ ($p>0,05$).

Таблица 7 – Содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче у детей с хроническим запором в зависимости от наличия ДСТ (Me [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели	Группа детей с хроническим запором (n=60)		Контроль (n=20)
	1 группа (n=28)	2 группа (n=32)	
sGAG в сыворотке крови (мг/л)	16,67 [14,58; 22,92] ¹	17,71 [15,10; 19,79] ¹	11,98 [10,42; 14,58]
sGAG в моче (мг/л)	83,52 [67,83; 100,40] ^{1,2}	41,83 [35,18; 52,74] ¹	23,54 [10,96; 36,28]

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p<0,05$) по сравнению с контролем, ² – статистическая значимость различий ($p<0,05$) между группами (критерий Манна-Уитни).

Наибольшее содержание гликозаминогликанов мочи характерно для пациентов первой группы (хронические запоры в сочетании с ДСТ), цифры которого в 3,5 раза больше в контрольной группе ($p=0,000001$). Кроме того, выявлен достоверно повышенный, в сравнении с контрольными параметрами, уровень sGAG мочи во второй (хронические запоры без признаков ДСТ) группе ($p<0,05$). Мочевая экскреция sGAG среди больных с хроническим запором на фоне ДСТ превышала таковую пациентов без признаков ДСТ в 1,9 раза ($p<0,05$).

Результаты исследования уровня сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче у детей с хроническим запором в зависимости от длительности течения заболевания показаны в таблице 8.

Как видно из представленных в таблице 8 данных, количество sGAG в сыворотке крови пациентов с продолжительностью болезни от 1 до 3 лет достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Сывороточная концентрация sGAG у детей с длительностью хронического запора от 4 до 6 лет в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе ($p=0,005$). При давности заболевания от 7 до 10 лет уровень sGAG превышал показатели контроля более чем в 1,3 раза ($p=0,02$).

Таблица 8 – Содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче у детей с хроническим запором в зависимости от длительности течения заболевания (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Группы детей Показатели	Длительность течения хронического запора 1-10 лет (n=60)			Контроль (n=20)
	1-3 года (n=22)	4-6 лет (n=18)	7-10 лет (n=20)	
sGAG в сыворотке крови (мг/л)	16,93 [14,58; 18,75] ¹	20,57 [14,58; 22,92] ¹	16,15 [14,01; 16,67] ¹	11,98 [10,42; 14,58]
sGAG в моче (мг/л)	57,66 [38,96; 67,33] ¹	50,12 [36,41; 68,32] ¹	71,31 [58,0; 99,72] ^{1,2,3}	23,54 [10,96; 36,28]

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем,
² – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с длительностью 1-3 года,
³ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с длительностью 4-6 лет (критерий Манна-Уитни).

У больных со стажем хронического запора от 1 до 3 лет уровень sGAG в моче по сравнению с контролем увеличен в 2,4 раза ($p < 0,001$). Содержание sGAG в моче у детей с длительностью течения болезни 4-6 и 7-10 лет также достоверно отличалось от показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Мочевая экскреция sGAG среди детей со стажем заболевания 1-3 года в 1,2 раза выше по сравнению с пациентами, страдающими хроническим запором в течение 4-6 лет ($p > 0,05$).

При исследовании уровня sGAG мочи в группе с продолжительностью болезни от 7 до 10 лет выявлены статистически значимые отличия от показателей групп с давностью 1-3 и 4-6 лет ($p < 0,05$).

Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче у детей с хроническим запором в зависимости от наличия осложнений представлена в таблице 9.

Концентрация сывороточных sGAG повышалась по сравнению с контролем в 1,4 раза как при осложненном течении запора ($p = 0,002$), так и при неосложненной форме болезни ($p < 0,05$). При этом не выявлено достоверных отличий концентраций sGAG крови в изучаемых группах пациентов с хроническим запором.

Таблица 9 – Содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче у детей с хроническим запором в зависимости от наличия осложнений (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели	Группа детей с хроническим запором (n=60)		Контроль (n=20)
	Осложненный хронический запор (n=25)	Неосложненный хронический запор (n=35)	
sGAG в сыворотке крови (мг/л)	16,67 [14,06; 18,75] ¹	16,67 [15,63; 20,83] ¹	11,98 [10,42; 14,58]
sGAG в моче (мг/л)	59,63 [37,86; 73,92] ¹	58,64 [47,14; 99,80] ¹	23,54 [10,96; 36,28]

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, ² – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий Манна-Уитни).

При осложненном хроническом запоре уровень изучаемого показателя в моче превышал контрольные значения в 2,5 раза ($p < 0,05$). Мочевая экскреция sGAG среди больных с хроническим запором без осложнений также достоверно превышала таковую детей из группы контроля ($p < 0,05$). Разницы в содержании sGAG в моче осложнённого и неосложненного течения хронического запора не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Таким образом, сывороточная концентрация sGAG повышена при хронических запорах по сравнению с контрольной группой независимо от длительности заболевания, наличия ДСТ и осложнений. Тогда как прослеживается зависимость между наличием признаков ДСТ и уровнем мочевой экскреции sGAG у детей с хроническими запорами. Кроме того, количество sGAG мочи в группе с продолжительностью болезни от 7 до 10 лет имеет статистически значимые отличия от показателей групп с давностью 1-3 и 4-6 лет. При этом содержание sGAG мочи при хронических запорах не зависело от наличия осложнений при хроническом запоре.

3.3. Содержание в сыворотке крови гастроинтестинальных полипептидов, оказывающих влияние на моторику кишечника, при хронических запорах у детей

Показатели гастроинтестинальных полипептидов в сыворотке крови у детей с хроническим запором в зависимости от наличия ДСТ отражены в таблице 10.

Таблица 10 – Содержание гастроинтестинальных полипептидов в сыворотке крови у детей с хроническим запором в зависимости от наличия ДСТ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели \ Группы детей	Группа детей с хроническим запором (n=47)		Контроль (n=20)
	1 группа (n=22)	2 группа (n=25)	
Пептид YY (нг/мл)	0,99 [0,28; 1,44] ¹	0,60 [0,19; 1,20] ¹	2,34 [1,41; 3,35]
Холецистокинин (нг/мл)	0,15 [0,03; 0,30]	0,18 [0,10; 0,42]	0,19 [0,10; 0,36]
Серотонин (нг/мл)	4,15 [2,91; 4,88]	3,94 [2,82; 4,70]	4,12 [3,08; 4,87]

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, ² – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерий Манна-Уитни).

В 1 группе больных с хроническими запорами, ассоциированными с ДСТ, отмечалось снижение содержания пептида YY в крови в 2,4 раза, а во 2 группе пациентов, не имеющих признаки ДСТ – в 3,9 раза по сравнению с контрольными параметрами ($p < 0,05$). При этом не установлено разницы концентрации пептида YY между первой и второй группами ($p > 0,05$).

У детей с хроническим запором, ассоциированным с ДСТ, также как и среди пациентов без ДСТ, концентрация холецистокинина не выходила за границы контрольных показателей ($p > 0,05$).

Не отмечено каких-либо отличий количества серотонина сыворотки крови больных, как первой, так и второй групп по сравнению контролем ($p > 0,05$). Подобная картина наблюдалась и при сопоставлении уровней холецистокинина и

серотонина в группе детей с хроническим запором, ассоциированным с ДСТ и без ДСТ ($p>0,05$).

Результаты исследования уровня гастроинтестинальных полипептидов в сыворотке крови у детей с хроническим запором в зависимости от длительности течения заболевания представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Содержание гастроинтестинальных полипептидов в сыворотке крови у детей с хроническим запором в зависимости от длительности течения заболевания (Me [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели	Длительность течения хронического запора 1-10 лет (n=47)			Контроль (n=20)
	1-3 года (n=18)	4-6 лет (n=12)	7-10 лет (n=17)	
Пептид YY (нг/мл)	0,74 [0,46; 1,11] ¹	0,72 [0,36; 1,43] ¹	0,62 [0,00; 1,43] ¹	2,34 [1,40; 3,35]
Холецистокинин (нг/мл)	0,21 [0,02; 0,35]	0,08 [0,03; 0,38]	0,15 [0,01; 0,39]	0,20 [0,10; 0,38]
Серотонин (нг/мл)	4,41 [3,88; 4,58]	4,76 [3,42; 4,95]	2,91 [1,62; 4,70]	4,12 [3,08; 4,87]

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p<0,05$) по сравнению с контролем,
² – статистическая значимость различий ($p<0,05$) по сравнению с длительностью 1-3 года,
³ – статистическая значимость различий ($p<0,05$) по сравнению с длительностью 4-6 лет (критерий Манна-Уитни).

Концентрация пептида YY в сыворотке крови изменялась в зависимости от длительности заболевания: отмечалось достоверное его снижение во всех трех группах в сравнении с контрольными параметрами ($p<0,05$).

Содержание холецистокинина сыворотки крови в группе детей с продолжительностью запора от 1 до 3 лет не выходило за границы контрольных параметров ($p>0,05$). В группе с давностью болезни 4-6 лет количество холецистокинина ниже показателей контроля в 2,5 раза ($p>0,05$). В то же время уровень холецистокинина со стажем заболевания 7-10 лет не превышал таковой контрольной группы ($p>0,05$).

Независимо от давности хронического запора содержание серотонина сыворотки крови существенно не отличалось от лиц контрольной группы и находилось в пределах допустимых значений ($p>0,05$).

Статистически не различался уровень изучаемых гастроинтестинальных полипептидов в сыворотке крови детей с продолжительностью течения болезни 1-3 года от группы пациентов со стажем хронического запора 4-6 и 7-10 лет. Кроме того, не выявлено достоверных отличий по содержанию пептида YY, холецистокинина и серотонина между группами с длительностью заболевания 4-6 и 7-10 лет ($p>0,05$).

В таблице 12 показаны результаты исследования уровня ГИП в сыворотке крови у детей с хроническим запором в зависимости от наличия осложнений.

Таблица 12 – Содержание гастроинтестинальных полипептидов в сыворотке крови у детей с хроническим запором в зависимости от наличия осложнений (Me [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели \ Группы детей	Группа детей с ХЗ (n=47)		Контроль (n=20)
	Осложненный ХЗ (n=21)	Неосложненный ХЗ (n=26)	
Пептид YY (нг/мл)	0,60 [0,28; 1,44] ¹	0,65 [0,18; 1,11] ¹	2,34 [1,41; 3,35]
Холецистокинин (нг/мл)	0,07 [0,01; 0,39]	0,12 [0,03; 0,30]	0,19 [0,10; 0,36]
Серотонин (нг/мл)	4,74 [4,02; 4,92]	3,85 [2,61; 4,52]	4,12 [3,08; 4,87]

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p<0,05$) по сравнению с контролем, ² – статистическая значимость различий ($p<0,05$) между группами (критерий Манна-Уитни).

Установлен достоверно сниженный, в сравнении с контролем уровень пептида YY, как в группе больных осложненного хронического запора, так и без осложнений (соответственно 0,6 [0,28; 1,44] нг/мл; $p=0,006$ и 0,65 [0,18; 1,11] нг/мл; $p=0,0001$). При изучении содержания холецистокинина в сыворотке крови пациентов обеих клинических групп не отмечено различий этого показателя по сравнению с контролем ($p>0,05$). Повышение концентрации серотонина сыворотки крови до 4,74 [4,02; 4,92] нг/мл у детей с осложненным запором и снижение его количества среди больных без осложнений статистически недостоверно по отношению к параметрам контроля ($p>0,05$). Серотонин сыворотки крови в группе детей, имеющих осложнения запора, также не отличался от аналогичных показателей пациентов без осложнений ($p>0,05$).

Достоверных различий по уровню пептида YY, серотонина и холецистокинина в сыворотке крови между детьми с осложненным и неосложненным хроническим запором не отмечено.

Таким образом, уровень пептида YY изменялся в зависимости от длительности заболевания: с увеличением продолжительности хронического запора прогрессировало снижение концентрации изучаемого полипептида. Основываясь на результатах проведенного исследования, следует отметить, что при хронических запорах у детей независимо от наличия признаков ДСТ и осложнений заболевания снижен уровень пептида YY.

Содержание серотонина и холецистокинина в сыворотке крови детей, страдающих хроническим запором, не зависело от продолжительности болезни, наличия дисплазии соединительной ткани и осложнений хронического запора.

3.5. Анализ эффективности применения тримебутин малеат у детей с хроническими запорами

Динамика клинических симптомов хронического запора у детей на фоне терапии тримебутином малеат представлена в таблице 13.

Анализ клинических симптомов опорожнения кишечника после проведенного курса лечения показал отчетливую положительную динамику. До начала приема препарата у 12 (85,7%) детей стул был реже, чем 3 раза за неделю, из них на фоне терапии у 9 (64,3%) пациентов частота стула нормализовалась до 1 раза в сутки, у 2 (14,3%) детей – до 1 раза в 2 суток ($p > 0,05$). У 3 (21,4%) детей отхождение стула, по-прежнему, отмечалось 1 раз в 72 часа и реже.

Иными словами, большая часть пациентов, получивших тримебутин малеат, имели 3 и более самостоятельных завершённых дефекации в неделю (78,6% против 14,3%; $p > 0,05$).

Таблица 13 – Динамика клинических проявлений у детей с хроническими запорами на фоне лечения препаратом тримебутина малеат

Группы детей Показатель	Характеристика	До лечения (n=14)		После лечения (n=14)		p
		абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6	7
Клинические данные:						
Задержка стула до 3 раз в неделю и реже	да	12	85,7	3	21,4	1,00
	нет	2	14,3	11	78,6	1,00
Затруднение дефекации	При каждом акте	4	28,6	-	-	0,03
	Иногда	10	71,4	14	100,0	0,00
Натуживание во время дефекации	При каждом акте	8	57,1	3	21,4	0,64
	Иногда	6	42,9	11	78,6	0,50
Длительность пребывания в туалете (свыше 5 минут)	При каждом акте	4	28,6	2	14,3	0,08
	Иногда	10	71,4	12	85,7	0,04
Ощущение неполного опорожнения кишечника	При каждом акте	2	14,3	1	7,1	0,00
	Иногда	12	85,7	13	92,9	0,00
Боли при дефекации	При каждом акте	3	21,4	1	7,1	0,02
	Иногда	11	78,6	13	92,9	0,00
Наличие прожилок крови в кале	При каждом акте	1	7,1	-	-	0,00
	Иногда	4	28,6	1	7,1	0,05
	Нет	9	64,3	13	92,9	0,02
Каломазание	Ежедневно	4	28,6	3	21,4	0,12
	Иногда	1	7,1	2	14,3	0,00
	Нет	9	64,3	9	64,3	0,42
Оценка кала по Бристольской шкале	1 тип	3	21,4	1	7,1	0,02
	2 тип	4	28,6	-	-	0,03
	3 тип	7	50,0	9	64,3	0,77
	4 тип	-	-	4	28,6	0,00
Данные объективного осмотра:						
Обложенность языка		14	100,0	4	28,6	0,54
Вздутие живота		6	42,9	2	14,3	0,23
Болезненность в	левой подвздошной области	14	100,0	2	14,3	0,84
	мезогастрии	9	64,3	-	-	0,40
Пальпируемые «каловые камни»		4	28,6	1	7,1	0,05

1	2	3	4	5	6	7
Оценка интенсивности боли по ВАШ:						
Пациенты	боль отсутствует	-	-	4	28,6	0,11
	легкая боль	3	21,4	3	21,4	0,64
	умеренная боль (4)	4	28,6	3	21,4	1,00
	умеренная боль (6)	4	28,6	3	21,4	1,00
	сильная боль	3	21,4	1	7,1	0,59
	невыносимая боль	-	-	-	-	-
Родители пациентов	боль отсутствует	-	-	1	7,1	1,00
	легкая боль	1	7,1	4	28,6	0,32
	умеренная боль (4)	3	21,4	6	42,9	0,42
	умеренная боль (6)	9	64,3	3	21,4	0,05
	сильная боль	1	7,1	-	-	1,00
	невыносимая боль	-	-	-	-	-

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между группами (критерии Макнемара χ^2 , Вилкоксона).

До начала терапии в 28,6% случаях регистрировались затруднения акта дефекации, после лечения на трудность опорожнения не предъявил ни один ребенок ($p < 0,05$). Натуживание во время каждого опорожнения сохранялось в 21,4% наблюдений ($p = 0,64$). Длительное пребывание в туалете сократилось вдвое ($p > 0,05$).

После лечения в 2 раза снизилось количество жалоб на ощущение неполного опорожнения кишечника ($p < 0,05$).

Боли при дефекации после лечения тримебутином малеат существенно уменьшились у 14,3% больных, не отмечались у 92,9% ($p < 0,05$).

На фоне приема препарата у 7,1% детей наблюдалось уменьшение частоты наличия прожилок крови в кале ($p = 0,00$), у 28,6% пациентов данный симптом купирован полностью ($p = 0,02$).

Ежедневное каломазание продолжало беспокоить 3 (21,4%) детей ($p > 0,05$), в 7,1% случаев оно прекратилось, периодическое появление энкопреза регистрировалось у 14,3% пациентов ($p < 0,05$).

До начала исследования у половины (50%) детей группы лечения консистенция кала была плотной или твердой, в том числе типа «овечьего кала», что соответствовало 1 и 2 типам формы кала по Бристольской шкале. К моменту окончания приема препарата консистенция нормализовалась и приобретала обычный оформленный вид, что характерно для 3 и 4 типов стула по Бристольской шкале у 13 (92,9%) из 14 детей ($p < 0,05$).

Обложенность языка определялась у всех детей до лечения, после полученного курса – сохранялось лишь у 4 (28,6%) пациентов ($p > 0,05$).

Частота вздутия живота сократилась в 3 раза и регистрировалась у 2 (14,3%) детей после лечения ($p = 0,23$).

Болезненность по ходу левой подвздошной области полностью ликвидирована в 85,7% наблюдений, в 14,3% – боли сохранялись ($p > 0,05$). Болевой синдром в мезогастрии, характерный для 9 (64,3%) детей купирован полностью ($p > 0,05$). Частота пальпаторного выявления «каловых камней» при осмотре снизилась в 4 раза и сохранялась лишь у 1 (7,1%) ребенка ($p = 0,05$).

При выполнении ректороманоскопии до начала терапии тримебутином малеат в 57,1% случаев сохранялись признаки различной степени выраженности хронического процесса в дистальных отделах толстой кишки, в виде усиления сосудистого рисунка и гиперемии. В группе детей после проведенного лечения эндоскопически хронический колит отмечен у 21,4% обследованных ($p < 0,05$).

Курс проведенного лечения способствовал не только нормализации частоты и консистенции стула, но и уменьшению и купированию болевого синдрома (рис. 2 и 3).

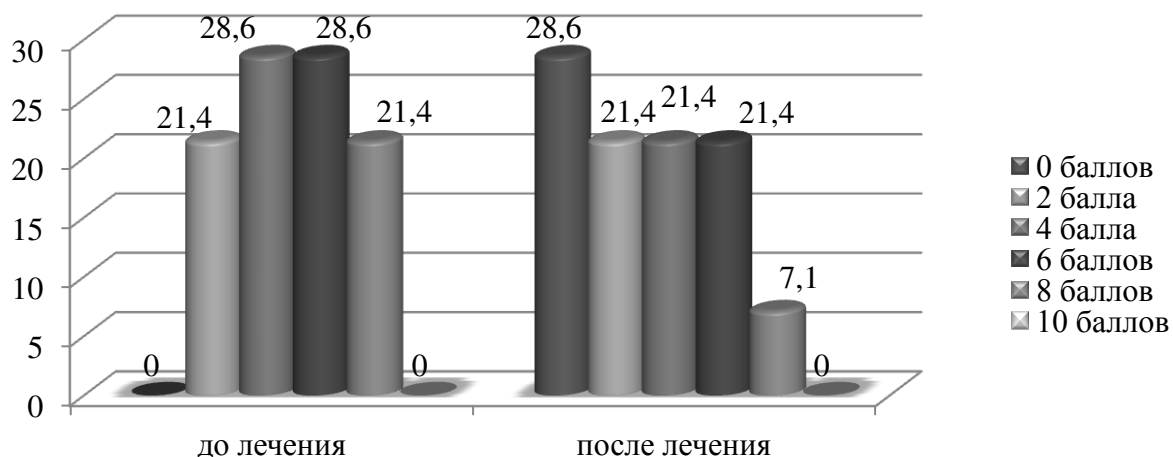


Рисунок 2 – Результаты оценки интенсивности боли детьми до начала и после курса лечения

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в группе до и после лечения (критерий Вилкоксона).

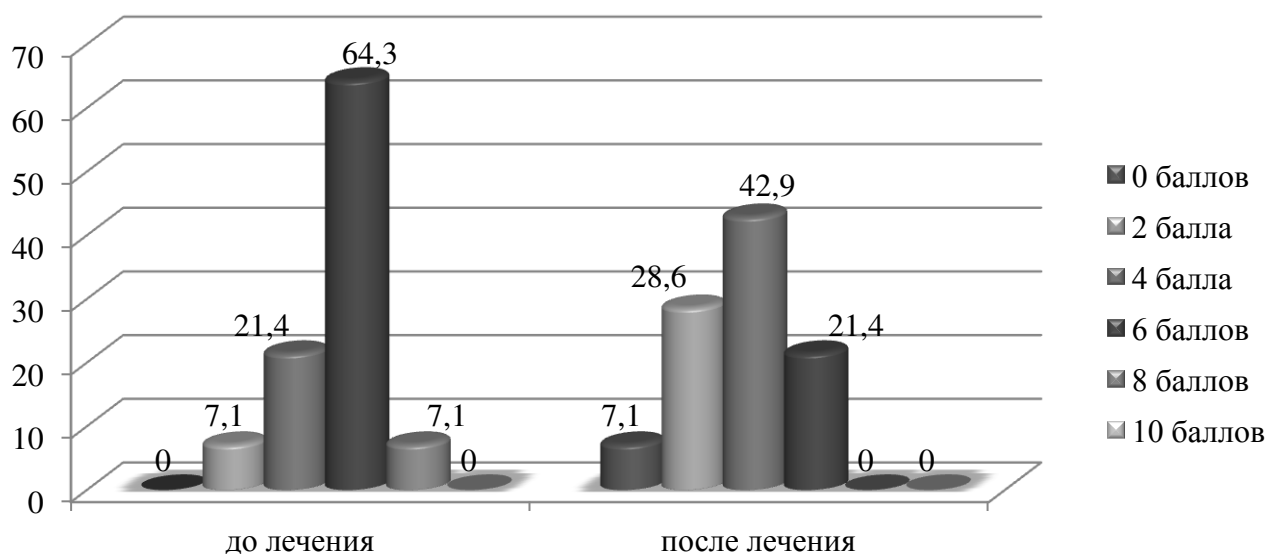


Рисунок 3 – Результаты оценки интенсивности боли родителями до начала и после курса лечения

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в группе до и после лечения (критерий Вилкоксона).

Оценка интенсивности боли пациентами по ВАШ показала, что отсутствие боли отрицал каждый из обследуемых до начала лечения, тогда как 28,6% детей по окончании приема тримебутина малеат отмечали ее отсутствие ($p > 0,05$).

Жалобы на легкую боль предъявляли дети как до, так и после лечения с одинаковой частотой – 21,4% ($p>0,05$). Прием препарата значительно не повлиял на динамику умеренной боли. Так, оценка боли в 4 балла в группе до и после лечения составила соответственно 28,6% и 21,4% ($p>0,05$). Аналогичные показатели зарегистрированы и у пациентов с 6-бальной оценкой боли (28,6% против 21,4%; $p>0,05$). В 3 раза сократилось число пациентов, отмечающих сильную боль согласно ВАШ ($p>0,05$).

Примечательно, что родители переоценивали интенсивность боли у своего ребенка, как до начала терапии, так и по ее окончании.

Во время проведения лечения наблюдалась хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов.

Динамика содержания ГИП и sGAG на фоне лечения тримебутином малеат у детей с хроническими запорами приведена в таблице 14. Показатели пептида YY до лечения у больных хроническим запором ниже, по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Через 1 месяц после приема тримебутина малеат у детей с хроническими запорами концентрация пептида YY увеличилась до 1,53 [1,32; 3,43] нг/мл, что в 1,9 раза выше значений до лечения ($p=0,001$). Исходный уровень холецистокинина до лечения составил 0,06 [0,02; 0,40] нг/мл, при этом после пройденного лечения наметилась тенденция к увеличению его содержания ($p>0,05$). Несмотря на то, что количество серотонина до лечения не отличалось от контрольной группы, на фоне терапии зарегистрировано возрастание его концентрации на 19% ($p<0,05$).

Количество sGAG в сыворотке крови уменьшилось более чем в 1,4 раза по сравнению с уровнем до лечения ($p<0,05$), концентрация sGAG мочи снизилась в 1,9 раза ($p<0,05$).

Таблица 14 – Динамика содержания гастроинтестинальных полипептидов и сульфатированных гликозаминогликанов у детей с хроническими запорами на фоне лечения тримебутином малеат (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Группы детей Показатели	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)	Контроль (n=20)
Пептид YY сыворотки крови (нг/мл)	0,79 [0,19; 1,43] ^{1,2}	1,53 [1,32; 3,43]	2,34 [1,41; 3,35]
Холецистокинин сыворотки крови (нг/мл)	0,06 [0,02; 0,40]	0,12 [0,03; 0,23]	0,19 [0,10; 0,36]
Серотонин сыворотки крови (нг/мл)	3,78 [2,82; 4,52] ²	4,65 [3,90; 5,21]	4,12 [3,08; 4,87]
sGAG сыворотки крови (мг/л)	17,97 [16,15; 21,88] ^{1,2}	13,02 [9,90; 15,63]	11,98 [10,42; 14,58]
sGAG мочи (мг/л)	58,0 [34,25; 73,92] ²	31,33 [7,90; 48,25]	23,54 [10,96; 36,28]

Примечание: n – количество наблюдений; ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни), ² – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в группе до и после лечения (критерий Вилкоксона).

Таким образом, терапия тримебутином малеат для купирования боли и других диспептических нарушений у пациентов с запорами оказалась эффективной. Увеличилась частота опорожнений кишечника до 1 раза в 1-2 дня у 78,6% пациентов, изменилась консистенция кала: у преобладающего (92,9%) числа больных стул имел мягкую консистенцию в виде мягких комочков или колбасовидной формы. Снизилась частота затрудненных дефекаций, длительного пребывания в туалете, ощущений неполного опорожнения кишечника, гематохезии. Кроме того, уменьшились проявления болевого синдрома, что подтверждалось низкими баллами оценивания интенсивности боли, проводимой детьми по ВАШ. Родители же пациентов с хроническими запорами определяли интенсивность боли своих детей более высоко как до, так и после терапии.

Лечение тримебутином малеат привело к возрастанию показателей пептида YY, холецистокинина и серотонина сыворотки крови у пациентов с хроническим

запором. Содержание сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче приблизилось к результатам контрольной группы.

3.6. Оценка вклада клинических, лабораторных, инструментальных показателей в прогнозирование раннего выявления осложнений хронического запора

Для установления наиболее значимых показателей, позволяющих охарактеризовать осложненное течение хронических запоров у детей на фоне ДСТ, исходя из дихотомического характера зависимого признака (наличие или отсутствие осложнений) и существования множества независимых признаков, применялся пошаговый дискриминантный анализ. Для отбора наиболее информативных параметров использована процедура пошагового включения переменных. В ходе анализа рассчитывали значение лямбды Уилкса (Wilks' Lambda), оценивали полученную систему классификационных уравнений, анализ канонических корреляций и адекватность полученной модели. Обработка результатов исследования проводилась с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA 10». Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Дискриминантный анализ – статистический метод, используемый для принятия решения о том, какие переменные разделяют (т.е. «дискриминируют») возникающие наборы данных (так называемые «группы»). Дискриминантный анализ применяется для поиска переменных, позволяющих относить наблюдаемые объекты в одну или несколько реально наблюдаемых групп, для классификации наблюдений в различные группы [132, 155].

Аналізу подверглись следующие показатели: возраст, пол, клинические симптомы болезни, длительность течения хронического запора, значение концентрации ГИП, уровень sGAG, биохимические параметры, сопутствующие заболевания, внешние и внутренние признаки ДСТ.

Исходя из уровня частной лямбды Уилкса, которая отражает вклад соответствующей переменной в дискриминацию между совокупностями, наибольшую значимость продемонстрировали такие показатели (табл. 15) как пол, микросомия, недостаточность питания, боль при пальпации в левой подвздошной области, внешние признаки (видимая подкожная сосудистая сеть, соотношение размаха рук к длине тела $> 1,03$) и внутренние проявления ДСТ (тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки, долихосигма).

Таблица 15 – Признаки, показавшие наибольший вклад в выявление осложнений хронического запора у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Показатель	Частная лямбда Уилкса	F	p
Пол	0,284734	65,31331	0,000000
Тотальный колоноптоз	0,830256	5,31564	0,029368
Недостаточность баугиниевой заслонки	0,660404	13,36987	0,001137
Видимая подкожная сосудистая сеть	0,772184	7,67072	0,010217
Микросомия	0,722416	9,99033	0,003970
Недостаточность питания	0,759711	8,22353	0,008095
Болезненность в левой подвздошной области	0,783128	7,20021	0,012508
Соотношение размаха рук к длине тела $> 1,03$	0,808021	6,17739	0,019695
Долихосигма	0,854694	4,42023	0,045350

На следующих этапах проведения дискриминантного анализа получены коэффициенты линейных классификационных функций для выявления осложнений (табл. 16).

Таблица 16 – Коэффициенты линейных классификационных функций расчета наличия или отсутствия осложнений хронического запора у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Показатель	Неосложненный хронический запор	Осложненный хронический запор
1	2	3
Пол (X1)	25,8699	46,8272
Тотальный колоноптоз (X2)	-5,1623	-10,5711
Недостаточность баугиниевой заслонки (X3)	13,5558	23,3155
Видимая подкожная сосудистая сеть (X4)	12,9131	21,2810
Микросомия (X5)	11,4766	21,9571
Недостаточность питания (X6)	-9,2528	-18,3411
Болезненность в левой подвздошной области (X7)	32,8698	48,0955
Соотношение размаха рук к длине тела > 1,03 (X8)	10,3022	17,7452
Долихосигма (X9)	-5,6612	-11,1006
Константа	-30,3655	-80,0741

Модель дискриминантного анализа (Линейная классификационная функция) $D = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_m \times X_m$, где D – значение функции или дискриминантный показатель, a – константа, X1 – первая переменная, X2 – вторая переменная и т.д., b1 ... bm – дискриминантный коэффициент, для выявления отсутствия осложнений хронического запора приобрела вид:

$$D = - 30,3655 + 25,8699 \times X_1 - 5,1623 \times X_2 + 13,5558 \times X_3 + 12,9131 \times X_4 + 11,4766 \times X_5 - 9,2528 \times X_6 + 32,8698 \times X_7 + 10,3022 \times X_8 - 5,6612 \times X_9$$

Для выявления наличия осложнений хронического запора:

$$D = - 80,0741 + 46,8272 \times X_1 - 10,5711 \times X_2 + 23,3155 \times X_3 + 21,2810 \times X_4 + 21,9571 \times X_5 - 18,3411 \times X_6 + 48,0955 \times X_7 + 17,7452 \times X_8 - 11,1006 \times X_9$$

При проведении проверки (таблица 17) продемонстрировано, что модель позволяет со 100%-й точностью предсказывать как присутствие осложнений у детей с хроническими запорами, ассоциированными с ДСТ, так и отсутствие таковых. Проверяя по точному методу Фишера $p < 0,05$:

Чувствительность = $100 \times a / (a + b) = 100\%$

Специфичность = $100 \times d / (c + d) = 100\%$

Безошибочность = $100 \times (a + d) / (a + b + c + d) = 100\%$

Ложноотрицательный ответ (ошибка первого рода) = $100 \times b / (a + b) = 0\%$

Ложноположительный ответ (ошибка второго рода) = $100 \times c / (c + d) = 0\%$.

Таблица 17 – Проверка модели расчета наличия или отсутствия осложнений хронического запора у детей на фоне ДСТ

Прогноз	Процент	Фактический результат	
		Неосложненный хронический запор	Осложненный хронический запор
Неосложненный хронический запор	100	20	0
Осложненный хронический запор	100	0	16
Всего	100	20	16

Различия между предсказанными и фактическими случаями, как осложненного течения хронического запора, так и его отсутствия, были статистически значимы: $p < 0,05$ по точному методу Фишера. В связи с чем, в качестве факторов, характеризующих осложненное течение хронического запора, мы выделили такие параметры, как пол, микросомия, недостаточность питания, боль при пальпации в левой подвздошной области, внешние признаки (видимая подкожная сосудистая сеть, соотношение размаха рук к длине тела $> 1,03$), тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки, долихосигма. При проверке линейными классификационными функциями предварительно проведенной «разбивки» объектов на 2 группы, верно классифицированы все дети. Точность группирования – 100%.

Клинический пример 1. Мальчик О., 9 лет поступил в отделение гастроэнтерологии 04.06.2015 (история болезни № 3563) с жалобами на отсутствие самостоятельного стула, на фоне задержки стула боли в животе ноющего характера; ежедневные каломазания с частотой 3-4 раза за сутки; снижение аппетита. Из анамнеза заболевания известно, что страдает запорами с

рождения, неоднократно госпитализировался в отделение, находится на инвалидности по поводу данного заболевания с 2013 года. При объективном осмотре выявлено: общее состояние средней степени тяжести за счет синдромов кишечной диспепсии, абдоминальной боли, хронической интоксикации. Самочувствие страдает. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледно - розового цвета, чистые, периорбитальный цианоз. Видимые слизистые розовые, чистые. В ротоглотке без признаков воспаления. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Пальпируются периферические передне-шейные лимфоузлы $d=0,3$ см, мягкие, безболезненные, подвижные. Со стороны костно-суставной системы без видимой патологии. Грудная клетка цилиндрической формы, эластичная, обе ее половины активно участвуют в акте дыхания. Носовое дыхание не затруднено. При сравнительной перкуссии легких – ясный легочный звук. Аускультативно над всеми полями легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Число дыхательных движений – 18 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая – правая стерральная линия, верхняя – 3 ребро, левая – кнутри от левой среднеключичной линии в 5 межреберье. Тоны сердца громкие, ритмичные. Пульс – 88 в минуту. Appetit снижен. Язык густо обложен белым налетом по всей поверхности. Живот округлой формы, увеличен в объеме за счет скопления большого количества каловых масс, при пальпации болезненный в околопупочной, левой подвздошной области. Через переднюю брюшную стенку пальпируются «каловые камни». Печень не выступает из-под края реберной дуги, край печени мягкий, эластичный. Селезенка не пальпируется. Стула самостоятельного нет, 1 раз в 7-10 дней самостоятельно проводят очистительные клизмы. Акт дефекации болезненный. Кал соответствует 1 типу по Бристольской шкале. Каломазание на фоне запоров с частотой 2-3 раза за сутки. При осмотре область почек без видимой патологии. Симптом поколачивания по костно - позвоночным углам отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное,

безболезненное. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, правильно.

При оценке фенотипических признаков выявлено: астеническое телосложение, высокое нёбо, соотношение размаха рук к длине тела $> 1,03$, удлинение пальцев кисти, плоскостопие 1 степени, 2 поперечные складки на животе, аномалии ушных раковин, сандалевидная щель (I и II пальцы не смыкаются). При анализе висцеральных проявлений обнаружено: ложные хорды в левом желудочке и пролапс митрального клапана (данные ЭхоКГ из формы №112), искривление носовой перегородки влево.

УЗИ абдоминальное от 05.06.2015: печень по средне-ключичной линии 11,7 см, эхоструктура однородная с гиперэхогенными сигналами в теле и хвосте, эхоплотность обычная, желчный пузырь типичной формы, стенка его не уплотнена. Поджелудочная железа типичной формы, эхоструктура однородная, эхоплотность обычная. Селезенка эхоструктура однородная, эхоплотность обычная. Почки в поясничной области, правая почка 82x37 мм, левая 83x40 мм. Заключение: без патологии.

УЗИ брюшной полости от 05.06.2015: содержание газов повышено, кишечные петли расширены. Толщина кишечной стенки в норме, содержимое петель кишечника химус. Перистальтика удовлетворительная. Заключение: расширение петель кишечника.

Ректороманоскопия от 08.06.2015: видеокколоноскоп введен на расстоянии 20 см от ануса. В просвете обилие кала, промывных вод, детальный осмотр затруднен. Слизистая, доступная для осмотра гиперемированная, сосудистый рисунок усилен. Заключение: проктосигмоидит.

Хирург от 09.06.2015 per rectum: анус сомкнут, тонус сфинктеров снижен, ампула прямой кишки заполнена калом. Дз: Аномалия толстого кишечника, стадия субкомпенсации. Энкопрез. Вторичный хронический колит, обострение.

Лор от 17.06.2015 Дз: Искривление носовой перегородки влево без нарушения функции внешнего дыхания. Гипертрофия небных миндалин 2 степени.

Ирригоскопия от 16.06.2015 года: бариевой взвесью выполнены все отделы толстой кишки. Отмечается заброс бариевой взвеси в дистальные отделы тонкой кишки. Положение петель типичное. Сигмовидный отдел сильно удлиннен, расширен до 8,5 см, образует дополнительные петли, изгибы. Патологических образований не выявлено. Эластичность стенок не изменена. Опорожнение неполное. Патологических образований и сужений просвета не выявлено. Гаустрация и рельеф слизистой сглажены в нисходящем отделе ободочной кишки. В положении стоя правые и левые отделы толстой кишки располагаются ниже гребешковой линии. Заключение: мегадолихосигма, тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки, рентген-признаки нисходящего колита.

После обследования был выставлен диагноз:

Основной: Аномалия толстого кишечника: мегадолихосигма, тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки.

Осложнение основного диагноза: Вторичный хронический колит, обострение. Энкопрез.

Сопутствующий: Недостаточность питания 1 степени. Искривление носовой перегородки влево без нарушения функции внешнего дыхания. Гипертрофия небных миндалин 2 степени.

Проверяя модель в конкретном случае, мы внесли в уравнение необходимые параметры. Для выявления отсутствия осложнений хронического запора:

$$D = - 30,3655 + 25,8699 \times 2 - 5,1623 \times 1 + 13,5558 \times 1 + 12,9131 \times 0 + 11,4766 \times 0 - 9,2528 \times 0 + 32,8698 \times 1 + 10,3022 \times 1 - 5,6612 \times 1 = 67,2786.$$

Для выявления наличия осложнений хронического запора:

$$D = - 80,0741 + 46,8272 \times 2 - 10,5711 \times 1 + 23,3155 \times 1 + 21,2810 \times 0 + 21,9571 \times 0 - 18,3411 \times 0 + 48,0955 \times 1 + 17,7452 \times 1 - 11,1006 \times 1 = 81,0648.$$

С учетом того, что значение функции для выявления наличия осложнений больше, чем для ее отсутствия, у мальчика - осложненное течение хронического запора, подтвержденное результатами обследования.

Клинический пример 2. Девочка С., 7 лет поступила в отделение гастроэнтерологии 23.10.2014 (история болезни № 5846) с жалобами на задержку стула до 4-5 дней, на фоне задержки стула боли в животе колющего характера, снижение аппетита. Из анамнеза заболевания известно, что страдает запорами с 3 лет, госпитализирована впервые для обследования и лечения. При объективном осмотре: общее состояние средней степени тяжести за счет синдромов кишечной диспепсии, абдоминальной боли, хронической интоксикации. Самочувствие страдает. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледно - розовые, чистые, периорбитальный цианоз. Видимые слизистые розовые, чистые. В ротоглотке без признаков воспаления. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Со стороны костно-суставной системы без видимой патологии. Грудная клетка цилиндрической формы, эластичная, обе ее половины активно участвуют в акте дыхания. Носовое дыхание не затруднено. При сравнительной перкуссии легких – ясный легочный звук. Аускультативно над всеми полями легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Число дыхательных движений – 20 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая – правая стеральная линия, верхняя – 3 ребро, левая – кнутри от левой среднеключичной линии в 5 межреберье. Пульс – 86 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные. Аппетит снижен. Язык густо обложен белым налетом по всей поверхности. Живот округлой формы, увеличен в объеме за счет скопления каловых масс, при пальпации болезненный в околопупочной, левой подвздошной области. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край печени мягкий, эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 4-5 дня, самостоятельно. Акт дефекации болезненный. Кал соответствует 2 типу по Бристольской шкале. При осмотре область почек без видимой патологии. Симптом поколачивания по костно - позвоночным углам отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное,

безболезненное. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, правильно.

При оценке фенотипических признаков выявлены: пупочная грыжа, арковидное нёбо, 3 поперечные складки на животе после сгибания туловища, сандалевидная щель (I и II пальцы смыкаются). При анализе висцеральных проявлений обнаружены: ложные хорды в левом желудочке (данные ЭхоКГ из формы № 112), деформация желчного пузыря.

УЗИ абдоминальное от 24.10.2014: печень по средне-ключичной линии 10,2 см, эхоструктура однородная, эхоплотность обычная, желчный пузырь деформирован в области шейки, стенка его не уплотнена. Поджелудочная железа типичной формы, эхоструктура однородная, эхоплотность обычная. Селезенка обычной эхоструктуры, однородной эхоплотности. Почки в поясничной области, правая почка 79x30 мм, левая 77x28 мм. Заключение: деформация желчного пузыря.

УЗИ брюшной полости от 24.10.2014: содержание газов повышено, кишечные петли расширены. Толщина кишечной стенки в норме, содержимое петель кишечника химус. Перистальтика удовлетворительная. Заключение: расширение петель кишечника.

Ректороманоскопия от 06.11.2014: видеокколоноскоп введен на расстоянии 35 см от ануса. Слизистая доступная для осмотра розовая, блестящая; сосудистый рисунок прослеживается отчетливо. Заключение: грубой органической патологии не выявлено.

Хирург от 07.11.2014 per rectum: анус сомкнут, тонус сфинктеров хороший, ампула прямой кишки заполнена калом. Дз: Аномалия толстого кишечника, стадия субкомпенсации.

Лор от 07.11.2014: Дз: Здорова.

Ирригоскопия от 16.06.2015 года: при ирригоскопии бариевой взвесью выполнены все отделы толстой кишки. Отмечается заброс бариевой взвеси в дистальные отделы тонкой кишки. Положение петель типичное. Сигмовидный отдел удлинен, образует дополнительные петлю, изгибы. Патологических

образований и сужений просвета не выявлено. Гаустрация сохранена, симметричная. Опорожнение удовлетворительное. Видимый рельеф слизистой не изменен. В положении стоя правые и левые отделы толстой кишки располагаются ниже гребешковой линии. Заключение: долихосигма, тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки.

После обследования был выставлен диагноз:

Основной: Аномалия толстого кишечника: долихосигма, тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки.

Сопутствующий: Деформация желчного пузыря.

Проверяя модель в конкретном случае, мы внесли в уравнение необходимые параметры. Для выявления отсутствия осложнений хронического запора:

$$D = - 30,3655 + 25,8699 \times 1 - 5,1623 \times 1 + 13,5558 \times 1 + 12,9131 \times 0 + 11,4766 \times 1 - 9,2528 \times 0 + 32,8698 \times 1 + 10,3022 \times 0 - 5,6612 \times 1 = 42,5831.$$

Для выявления наличия осложнений хронического запора:

$$D = - 80,0741 + 46,8272 \times 1 - 10,5711 \times 1 + 23,3155 \times 1 + 21,2810 \times 0 + 21,9571 \times 1 - 18,3411 \times 0 + 48,0955 \times 1 + 17,7452 \times 0 - 11,1006 \times 1 = 38,4495.$$

С учетом того, что значение функции для выявления отсутствия осложнений больше, чем для его наличия, у девочки – неосложненное течение хронического запора, подтвержденное результатами обследования.

Таким образом, предложенная модель определения наличия осложнений хронического запор у детей с признаками дисплазии соединительной ткани подтвердила свою достоверность при использовании ее на практике.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время хронический запор является одной из крупных проблем медицины всех возрастных групп с мировым распространением от 0,7% до 29,6%. Отчеты показывают, что проблема не ограничивается развитыми государствами, но актуальна и для развивающихся стран. Так, известно, что запор поражает 10,6% детей 10-16 лет, проживающих на острове Шри-Ланка [162].

Задержка стула относится к частым жалобам у детей, с которыми педиатр сталкивается ежедневно, и составляет 25% всех обращений к детским гастроэнтерологам [163, 201, 204, 227]. Запор в 4% случаев служит причиной для направления пациентов на оказание стационарной медицинской помощи [184].

Хронический запор оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и может приводить к такому серьезному и социально значимому последствию как недержание кала, инвалидизирующему ребенка, изменяющему его психику [195, 216].

Кроме того, хронический запор увеличивает финансовую нагрузку на органы здравоохранения [26, 180].

Исследованиями последних лет установлено, что на течение любого заболевания влияет не только наследственная предрасположенность, нарушения иммунологического реагирования, но и несостоятельность соединительной ткани [21]. У пациентов с тяжелыми соединительнотканными изменениями возрастает частота патологии кишечника. Недостаточность сфинктеров и моторно-тонические нарушения кишечника способствуют его микробной контаминации [63].

Несмотря на достаточно широкий спектр препаратов, применяемых для лечения констипационного синдрома, проблема терапии хронического запора остается особенно актуальной на современном этапе.

Основываясь на вышесказанном, представлялось актуальным проведение комплексного исследования клинико-патогенетических механизмов

формирования хронического запора у детей, а также оценки эффективности применения тримебутина малеата.

В наше исследование включено 96 пациентов с хроническим запором. Разделение на группы проведено после изучения фенотипической выраженности ДСТ, где уточнялось ее наличие или отсутствие [118]. В зависимости от этого сформированы 2 группы: 1-я (основная) – 36 (37,5%) больных хроническим запором, ассоциированным с ДСТ; 2-я (сравнения) – 60 (62,5%) больных хроническим запором без признаков ДСТ. Различий между группами по полу и возрасту не наблюдалось.

На первом этапе работы выполнен анализ анамнеза и клинического течения хронического запора у детей. Диагноз хронического запора выставлен впервые 52,8% первой и 75% больным второй групп ($p=0,02$), при этом необходимо отметить, что симптомы заболевания наблюдались у пациентов на протяжении от 1 до 5 лет, что подтверждает важность проблемы [90]. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, как среди детского, так и взрослого населения [127, 174].

У 22,2% больных основной группы самостоятельная дефекация отсутствовала, и опорожнение прямой кишки осуществлялось только с помощью очистительных клизм.

У 17,5% пациентов установлена наследственная предрасположенность к запорам среди родственников, что ниже (30,2%) опубликованных данных [127].

Не выявлено различий в характере питания детей в раннем возрасте [87], что не противоречит сведениям литературы [80].

В целом, 8,9% детей имели избыточную массу тела и ожирение, на что указывают и другие авторы [202, 209, 211, 214]. Тогда как недостаточность питания отмечалась у 29,2% пациентов. При этом у детей с хроническим запором и признаками ДСТ недостаточность питания регистрируется в 2,5 раза чаще, чем во второй группе ($p<0,001$), что подтверждают выводы зарубежной литературы [176].

Длительный промежуток между дефекациями способствует развитию такого осложнения, как энкопрез, выявленного у 44,4% больных первой и 36,6% второй групп, что согласуется с отечественными литературными данными [105]. В то же время распространенность каломазания среди взрослого населения в исследованиях сингапурских ученых составила лишь 4,7% [213]. Национальный институт здравоохранения опубликовал данные о частоте энкопреза в педиатрии от 7 до 15% [192]. Полученные нами данные о частом недержании кала среди детей с длительностью заболевания свыше 7 лет, подтверждают уже имеющиеся сведения [19, 110].

Боль, возникающая во время ожидания дефекации или отхождения стула, наблюдается у 26,9% детей ($p > 0,05$). Эти результаты отличаются от опубликованных данных, где распространенность болевого синдрома при дефекации (68% и 53,9%) существенно выше [161, 199].

ДСТ установлена на основании анализа клинико-анамнестических данных, оценки внешних фенотипов и висцеральных признаков. Распространённость ДСТ среди детей с хроническими запорами составила 37,5%, что в 2,3 раза ниже аналогичных данных, приведенных в литературе [52, 91]. Проявлениями ДСТ у детей 1 группы служили кожные и костно-мышечные признаки в виде астенического типа телосложения (80,6%), различных деформаций грудной клетки (74,9%), готического/высокого нёба (55,5%), сандалевидной щели на стопе (50%), аурикулярных аномалий (36,1%), гипермобильности суставов (19,4%).

При хроническом запоре, протекавшем на фоне ДСТ, достаточно часто (80,6%) регистрировался астенический тип телосложения, что не противоречит сведениям литературы [20, 111, 117]. В исследовании Трутневой Л.А. с соавт. частота астенического телосложения у детей с хроническим гастродуоденитом не превышала 16% [125]; по данным Коржова И.С. данный показатель составил 64,2% [54].

Анализ типов деформаций грудной клетки у детей с хроническими запорами наряду с нормальной и астенической формами грудной клетки, выявил воронкообразную и килевидную деформации (74,9%), что не соответствует

информации, представленной в другом исследовании [20, 35, 64]. Воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки установлена в подавляющем большинстве случаев – 74,9%. В 2 раза чаще при сопоставлении с группой сравнения выявлялась деформация грудной клетки 1 степени ($p < 0,05$). По 3 (8,3%) пациента из группы хронического запора в сочетании с ДСТ с воронкообразной грудной клеткой имели 2-ю степень и 3-ю степень деформации ($p < 0,05$).

Аурикулярные аномалии в виде низкого расположения, асимметрии, неправильного развития завитков; малых, присосших мочек ушей; больших, маленьких, оттопыренных ушей зафиксированы у 36,1%, в том числе наличие трех и более аномалий отмечено у 13,9% исследуемых, что не противоречит данным Е.Н. Дьяконовой [33].

У 19,4% детей с хроническими запорами и признаками дисплазии соединительной ткани наблюдалась гипермобильность суставов. В ряде работ говорится о встречаемости гипермобильности суставов среди населения от 16% до 42% случаев [45, 77, 78, 102, 103]. Так, генерализованную гипермобильность суставов имеют 26,7% детей 3-17 лет [78]. По мнению Т. И. Кадуриной, гипермобильность суставов наблюдается у 27,3–35,5 % детей 5-12 лет и снижается до 18,2% к 13-15 годам [45]. У 41,8% детей и подростков встречалась повышенная подвижность суставов 2 и 3 степени [102]. По данным И.С. Сесоровой, распространенность указанного синдрома среди студентов в возрасте 17-25 лет составляет 16,3% [103]. У 32% взрослых пациентов определялась системная гипермобильность суставов [77]. Таким образом, полученные нами результаты о встречаемости гипермобильности суставов не противоречат приведенным данным литературы.

Основными висцеральными проявлениями ДСТ служили признаки со стороны органов пищеварительной системы [93], что обусловлено дизайном исследования: колоноптоз – 69,4 %, аномалии развития кишечника – 55,6%, деформация желчного пузыря – 55,6%, недостаточность баугиниевой заслонки – 33,3%. Анатомо-функциональные изменения дистальных отделов толстой кишки

представлены долихосигмой, мегадолихосигмой и долихоколоном [88]. Распространенность долихосигмы (38,9%), наблюдаемая в нашем исследовании, сопоставима с аналогичными данными, приведенными в литературе [3, 19, 70, 105]. Полученные результаты о встречаемости недостаточности баугиниевой заслонки в 33,3% случаев отличаются от работы А.Н. Дакуко с соавт., свидетельствующей о более высокой частоте (49,1%) цекоилеального рефлюкса [29]. Независимо от наличия признаков ДСТ, хронические запоры широко распространены при аномалиях толстой кишки, при этом наличие долихомегаколона выявляется только в основной группе ($p=0,001$).

Среди других висцеральных проявлений ДСТ при хроническом запоре выявлены диспластические изменения со стороны зрительного анализатора (голубые склеры – 30,6%, миопия – 16,7%), сердечно-сосудистой системы (аномалии хордального аппарата – 58,3%, пролапс митрального клапана 1 степени – 25%), нервной системы (вегето-сосудистая дистония – 30,6%).

Со стороны особенностей сердечно-сосудистой системы при хронических запорах ведущее место принадлежало аномально расположенным хордам в левом желудочке (58,3%), что отличается от результатов других авторов, где частота выявления хорд составила 95,7% [25, 52]; кроме того, пролапс митрального клапана зарегистрирован у 25% детей, что в 2 раза меньше данных вышеописанного исследования [52]. Пролапс трикуспидального клапана встречался гораздо реже (5,6%) и не превышал показатели других исследователей [120].

Патология со стороны органов зрения обнаружена в 50% случаев. Эти результаты согласуются с литературой, где также продемонстрирована высокая распространенность поражения зрительного аппарата [121]. Признаки вегетативной дистонии выявлены у 30,6% пациентов, что подтверждает уже имеющиеся сведения [79]. Тогда как, считается, что вегетативные нарушения происходят в 100% случаев у больных с ДСТ [171].

Таким образом, характер и особенности клинического течения хронических запоров, ассоциированных с ДСТ, обусловлены диспластикозависимыми

изменениями желудочно-кишечного тракта в виде фиксации, размеров и длины полых органов, недостаточности сфинктерного аппарата. Хронические запоры на фоне ДСТ характеризуются тяжелым осложненным течением, проявляющимся длительностью заболевания свыше 7 лет, воспалительными изменениями слизистой оболочки толстого кишечника, наличием «каловых камней», долихомегаколона и сопровождаются недостаточностью питания.

На следующем этапе работы изучены такие показатели метаболизма соединительной ткани как содержание сульфатированных гликозаминогликанов в крови и моче у пациентов с хроническими запорами. Так, уровень sGAG в сыворотке крови детей с хроническими запорами оказался выше аналогичных параметров группы контроля в 1,4 раза ($p < 0,001$), что не противоречит подобным сведениям при других заболеваниях [41, 66]. Тогда как не установлено отличий сывороточной концентрации sGAG, связанной со стажем заболевания, наличием ДСТ и осложнений.

Одним из компенсаторных механизмов в ответ на персистирующее воспаление, подтвержденное эндоскопической картиной слизистой оболочки толстого кишечника, вероятно, является увеличение концентрации гликозаминогликанов сыворотки крови, обусловленное особенностями строения и функции sGAG. Известно, что sGAG способны уменьшать активность протеолитических ферментов, процессы свободнорадикального окисления, синтез провоспалительных медиаторов, апоптоз клеток, что, в конечном итоге, приведет к улучшению микроциркуляции и, соответственно, снижению интенсивности воспаления. Изучение метаболизма соединительной ткани у детей с хроническим запором выявило повышение концентрации sGAG мочи в 1 группе в 3,5 раза по сравнению с контролем, что свидетельствовало о выраженных обменно-дистрофических нарушениях в соединительной ткани и подтверждало наличие дисплазии [92]. В ряде работ у пациентов с различными клиническими вариантами ДСТ отмечается, как правило, повышенное выведение sGAG с мочой [15, 44, 67, 160, 224], что согласуется с нашими данными.

Не установлено зависимости количества sGAG мочи от наличия осложнений хронического запора.

При продолжительности болезни от 7 до 10 лет количество sGAG мочи существенно выше, чем у пациентов с меньшим стажем хронического запора. Кроме того, обнаружены отличия уровня sGAG мочи при наличии ДСТ ($p=0,0001$), свидетельствуя об интенсификации процессов распада протеогликанов межклеточного вещества соединительной ткани, что, возможно, подтверждает участие ДСТ в формировании нарушений моторики толстой кишки, и как результат, способствует развитию запора.

На следующем этапе работы проведено исследование сывороточного уровня гастроинтестинальных полипептидов, регулирующих моторику толстой кишки при хронических запорах у детей. В доступной литературе опубликованы данные, изучающие концентрацию пептида YY в сыворотке крови взрослых [181]. В нашей работе показано снижение концентрации пептида YY в сыворотке крови детей с хроническими запорами при сопоставлении с аналогичными показателями группы контроля ($p<0,001$).

У пациентов с различными клиническими формами СРК продемонстрировано изменение плазменных уровней пептида YY, имеющих тенденцию к повышению по сравнению с группой здоровых добровольцев. В группе СРК с запорами уровень пептида YY близок к показателям здоровых добровольцев. Для пациентов группы СРК с диареей характерной оказалась тенденция к снижению пептида YY. Больные, страдающие недифференцированным СРК, демонстрировали максимально высокие уровни пептида YY [53].

Содержание пептида YY изменялось в зависимости от длительности заболевания: с увеличением продолжительности хронического запора прослеживалась тенденция к снижению концентрации изучаемого полипептида ($p>0,05$). Независимо от наличия признаков ДСТ и осложнений хронического запора у детей уровень пептида YY снижен.

Характер нарушения моторной активности кишечника при хроническом запоре зависит от уровня пептида YY в сыворотке крови больных. При этом уровень пептида YY, обладающий ингибирующим влиянием на моторику, в нашем исследовании был снижен, хотя следовало бы ожидать его повышения. Низкий уровень пептида YY сыворотки крови, вероятно, связан с разрушением или уменьшением количества L-клеток слизистой оболочки толстого кишечника в результате длительно протекающего хронического воспаления в кишечнике и механического давления каловых масс на стенку кишки, а также компенсаторным выделением пептида YY через клеточные отростки непосредственно в клетку-мишени, минуя кровоток. Это способствует снижению моторной активности толстой кишки, что сопровождается более длительным временем нахождения химуса в кишечнике.

Количество серотонина в сыворотке крови детей при хроническом запоре значимо не изменялось и не выходило за границы параметров контроля ($p > 0,05$). Концентрация серотонина не связана с давностью хронического запора, наличием ДСТ и осложнениями патологического процесса ($p > 0,05$). Обнаружены разнонаправленные сдвиги уровня серотонина в слизистой оболочке толстой кишки при идиопатическом медленно-транзитном запоре, без изменения количества пептида YY и других пептидов, снижающих перистальтику [13].

Содержание холецистокинина в сыворотке крови детей, страдающих хроническим запором, приближено к аналогичным показателям контрольной группы и не зависело от длительности течения заболевания, наличия ДСТ и осложнений хронического запора.

Таким образом, при хронических запорах снижена сывороточная концентрация пептида YY по сравнению с контрольной группой. Наблюдается более интенсивный процесс распада соединительной ткани, о чем свидетельствует увеличение концентрации sGAG сыворотки крови и мочи.

Несмотря на проведение комплекса медикаментозных и немедикаментозных мероприятий в период стационарного лечения пациентов, у 14 больных отмечалась слабая положительная динамика за счет сохранения

болевого и синдрома кишечной диспепсии, что послужило обоснованием для продолжения курса лечения и назначения тримебутина малеат. Тримебутина малеат – опиоидный агонист, действующий на периферические дельта, мю- и каппа-рецепторы [23].

Механизм действия лекарственного средства заключается в стимуляции периферических энкефалиновых рецепторов, расположенные на гладкомышечных клетках всего желудочно-кишечного тракта. Связывание с к-рецепторами, снижает мышечную активность, а соединение с μ - и δ -рецепторами вызывает ее активацию, что приводит к усилению перистальтики кишечника [68, 124, 221].

Проведенный курс лечения тримебутином способствовал увеличению частоты опорожнений кишечника до 1 раза в 1-2 дня ($p > 0,05$), улучшению консистенции кала ($p < 0,05$), уменьшению трудностей при дефекации ($p = 0,03$), снижению частоты энкопреза ($p < 0,05$). В 85,7% наблюдений болезненность по ходу левой подвздошной области полностью ликвидирована ($p = 0,84$). Болевой синдром в мезогастрии, характерный для 9 (64,3%) детей купирован полностью ($p = 0,40$). Частота пальпаторного выявления «каловых камней» при осмотре снизилась в 4 раза и сохранялась по-прежнему лишь у 1 (7,1%) ребенка ($p = 0,05$) [89].

Кроме этого, отмечалась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения проявлений болевого синдрома. Дети оценивали интенсивность боли после лечения несколько ниже, чем до курса приема препарата. Родители же пациентов с хроническими запорами определяли интенсивность боли своих детей более высоко как до терапии, так и после лечения.

На фоне лечения зарегистрировано уменьшение концентрации sGAG сыворотки крови и мочи (рис. 4), что возможно, обусловлено снижением активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки и интенсивности распада протеогликанов межклеточного вещества соединительной ткани, что согласуется с положительной динамикой клинических и эндоскопических показателей, улучшением самочувствия пациентов.

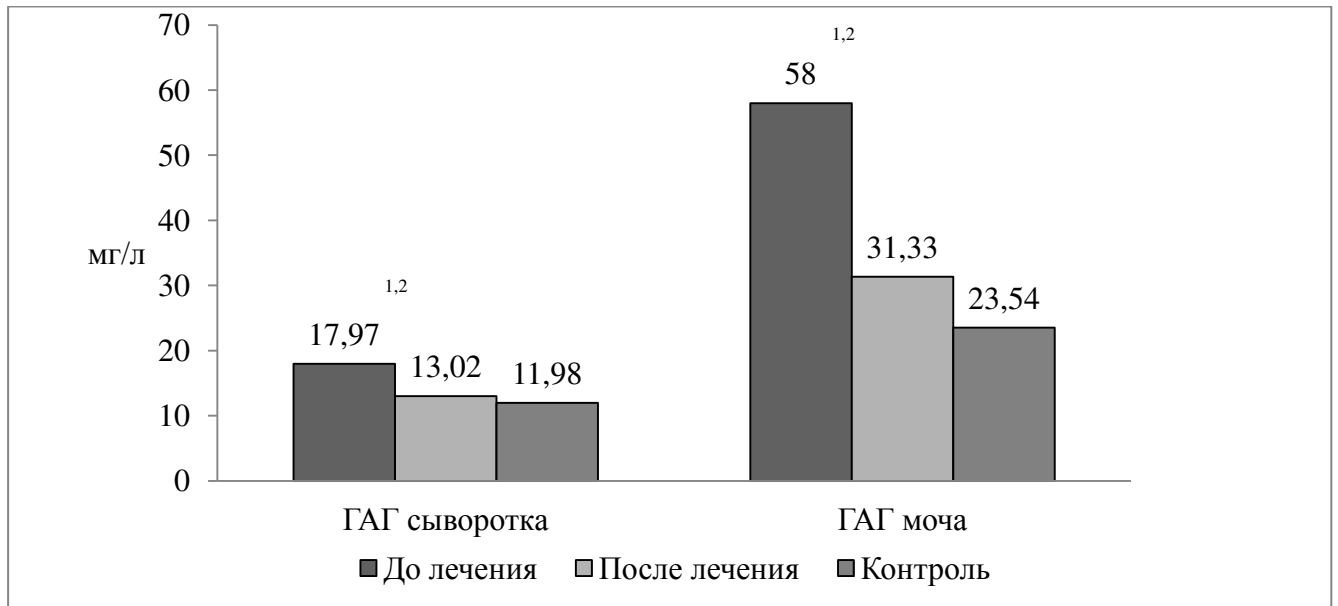


Рисунок 4 – Динамика содержания в сыворотке крови и моче сульфатированных гликозаминогликанов у детей с хроническими запорами на фоне лечения тримебутином малеат

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни), ² – статистическая значимость различий между группами (критерий Вилкоксона).

В связи с чем возможно использование данного показателя обмена соединительной ткани в качестве дополнительного критерия контроля над течением воспалительных процессов в кишечной стенке при хронических запорах. Назначение тримебутина малеата детям с хроническими запорами способствовало достоверному улучшению содержания гастроинтестинальных полипептидов (рис. 5). Уровень пептида YY сыворотки крови увеличился в 1,9 раза относительно параметров до лечения ($p = 0,001$).

Несмотря на то, что количество серотонина значимо не отличалось от контрольной группы до лечения, на фоне проведения лечебных мероприятий зарегистрировано увеличение данного показателя ($p < 0,05$).

Концентрация холецистокинина в сыворотке крови детей, страдающих хроническим запором, до лечения составила 0,06 [0,02; 0,40] нг/мл, при этом увеличение его содержание после пройденного лечения статистически недостоверно (0,12 [0,03; 0,23] нг/мл; $p > 0,05$).

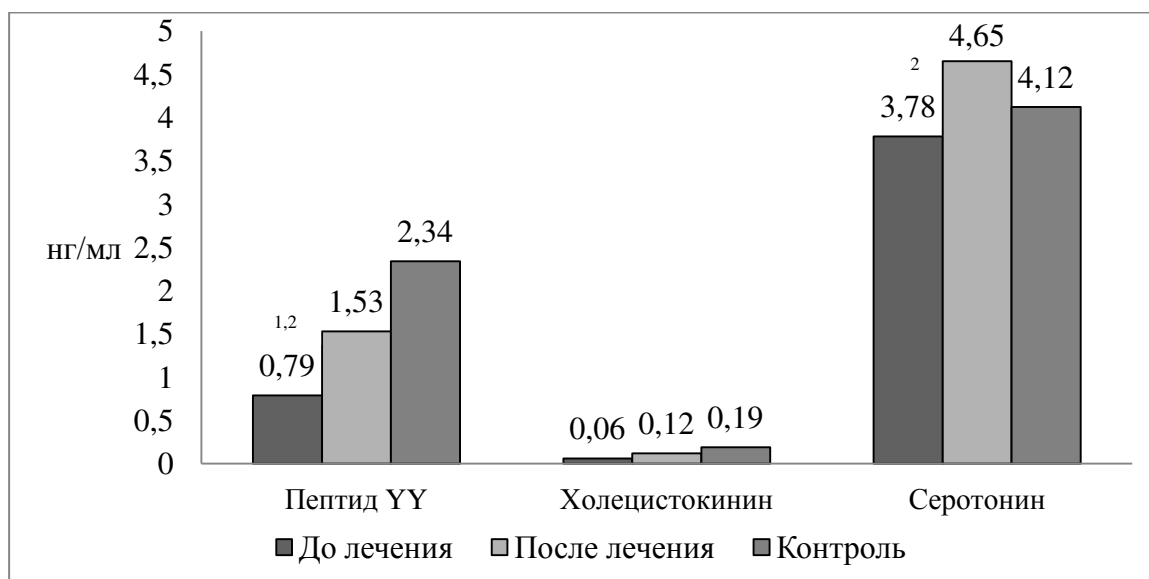


Рисунок 5 – Динамика содержания в сыворотке крови гастроинтестинальных полипептидов у детей с хроническими запорами на фоне лечения тримебутином малеат

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни), ² – статистическая значимость различий между группами (критерий Вилкоксона).

Влияние тримебутина малеата на концентрацию пептида YY, вероятно, связано с действием препарата, как агониста опиоидных рецепторов, на структуры, содержащие опиоидные пептиды, расположенные в нейронах и волокнах межмышечного сплетения Ауэрбаха. Пептид YY ингибируют моторику опосредованно – за счет подавления холинергической передачи именно в межмышечном Ауэрбаховом сплетении. Литературные данные показывают, что тримебутин малеат влияет на выделение и других кишечных пептидов, повышая уровень мотилина и снижая содержание вазоинтестинального полипептида, тем самым стимулируя моторику [13, 69].

Известно, что плотность клеток, продуцирующих пептид YY, уменьшается на фоне выраженного воспалительного процесса в слизистой толстого кишечника [222], что возможно, сопровождается компенсаторным снижением пептида YY в сыворотке крови. В связи с чем, можно предположить, что возрастание концентрации пептида YY после проведенного лечения свидетельствует о снижении активности воспаления и позволяет рассматривать данный показатель как биохимический маркер эффективности лечения. Иными словами, применение

тримебутина малеата сопровождается положительными клиническими сдвигами, оказывая гармонизирующее воздействие на моторику кишечника.

Лечение тримебутином малеатом, вероятно, приводит к подавлению ингибирующих воздействий (пептида YY), и, как результат, усилению перистальтических сокращений и восстановлению моторики кишечника. С другой стороны, увеличивает эффект стимулирующих гастроинтестинальных полипептидов (серотонина и холецистокинина), тем самым повышая двигательную активность кишечника, что способствует усилению продвижения кишечного транзита.

Таким образом, резюмируя вышесказанное и учитывая данные литературы, нами предлагается схема включения отдельных звеньев патогенеза в развитие хронического запора у детей (рис. 6). Избыточное накопление каловых масс в толстой кишке формируется в результате воздействия множества факторов: алиментарных, условно-рефлекторных, интоксикационных, инфекционных, гиподинамических, механических, медикаментозных, в том числе ДСТ и анатомических особенностей толстой кишки. Одним из патогенетических звеньев хронических запоров, возможно, является усиление распада соединительной ткани, на что указывают повышенное содержание sGAG в сыворотке крови и моче. Высокий уровень sGAG, вероятно, свидетельствует о снижении частоты и силы сокращений стенки кишки, способствующих нарушению перистальтики.

Замедление времени толстокишечного транзита обеспечивают анатомические особенности толстой кишки, такие как колоноптоз, долихосигма и другие. При хроническом запоре местное влияние на состояние моторики ЖКТ оказывает микрофлора. Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, вызывает увеличение объема каловых масс. Нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к изменению спектра продуцируемых ею метаболитов, что оказывает негативное влияние на работу кишечника, особенно на его моторику. В результате изменения состава кишечного содержимого возникает хроническое воспаление слизистой оболочки толстого кишечника.

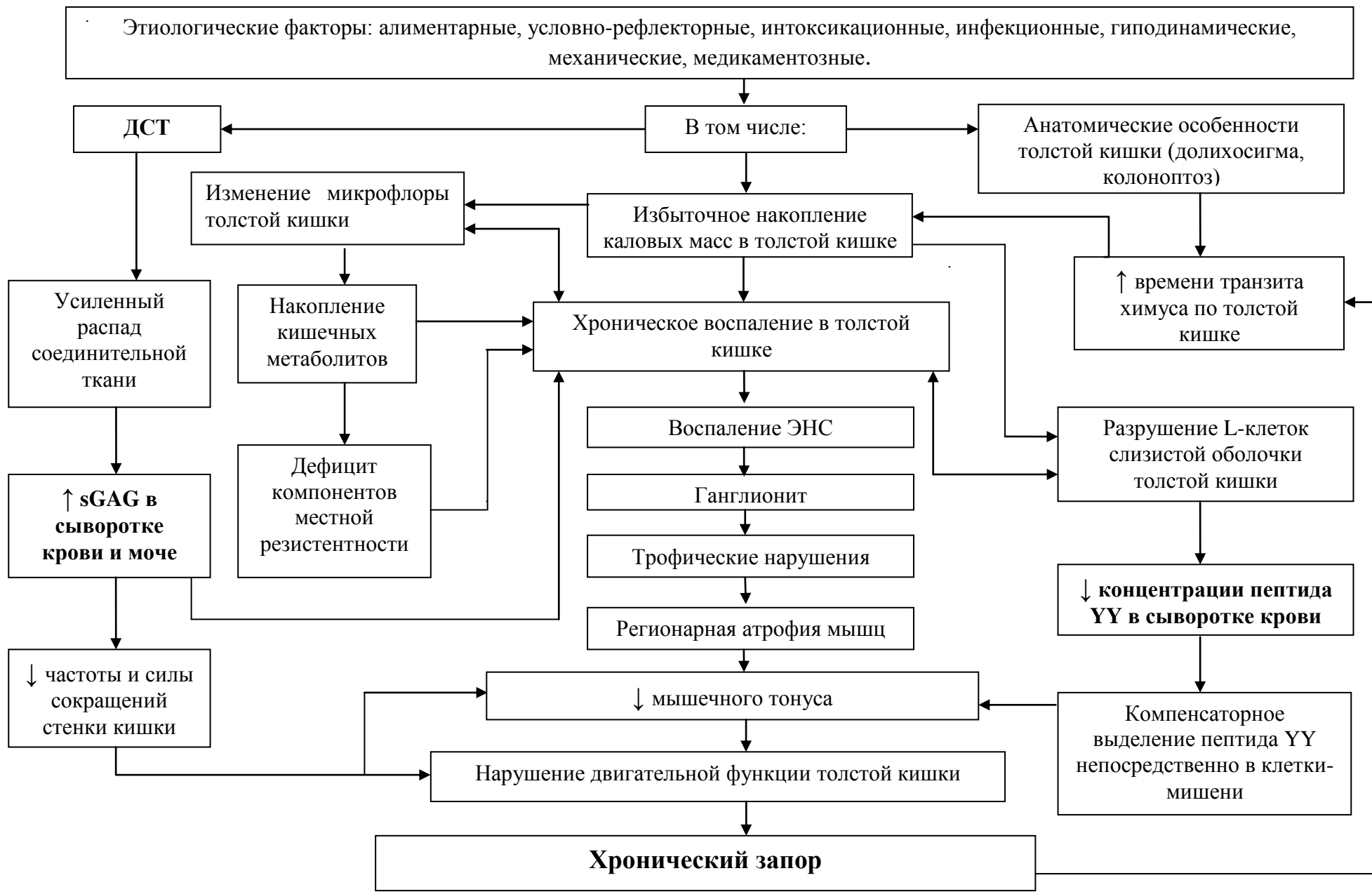


Рисунок 6 – Схема включения отдельных звеньев патогенеза в развитие хронического запора у детей

На фоне хронического воспаления в кишечнике и избыточного накопления химуса происходит разрушение L-клеток слизистой оболочки толстой кишки, способствующее усилению воспалительной реакции и уменьшению сывороточной концентрации пептида YY. В ответ на снижение уровня пептида YY компенсаторно увеличивается его выработка непосредственно в клетках-мишени, что, в свою очередь, оказывает мощное тормозящее действие на двигательную функцию кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения хронического запора обусловлена широкой распространенностью, склонностью к развитию осложнений, снижением социальной активности, нарушением качества жизни пациентов, что определяет медико-социальную значимость проблемы. Клиническая картина хронических запоров характеризовалась широким распространением аномалий развития толстой кишки, задержкой стула, каломазанием, наличием крови в стуле, затруднением и болью при дефекации, неполным опорожнением кишечника. Хронические запоры в 37,5% случаях сочетаются с ДСТ, что способствует тяжелому, осложненному течению, проявляющимся длительностью заболевания свыше 7 лет, воспалительными изменениями слизистой оболочки толстого кишечника, наличием «каловых камней», долихомегаколона, что, вероятно, обусловлено диспластикозависимыми изменениями ЖКТ в виде фиксации, размеров и длины полых органов, недостаточности сфинктерного аппарата. Усиление процессов распада соединительной ткани при хронических запорах, ассоциированных с дисплазией, подтверждается увеличением концентрации сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови и мочи.

Установленное снижение уровня пептида YY при достаточном количестве холецистокинина и серотонина сыворотки крови может являться одним из патогенетических механизмов нарушения моторной функции толстого кишечника при хронических запорах у детей.

Назначение тримебутина малеат детям с хроническими запорами способствовало достоверному улучшению не только симптомов запора, но и содержания гастроинтестинальных полипептидов сыворотки крови, а также сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче.

Использование дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных позволило установить наиболее весомые признаки, характеризующие осложненное течение хронического запора: пол, микросомия, недостаточность питания, боль при пальпации в левой подвздошной области, видимая подкожная

сосудистая сеть, соотношение размаха рук к длине тела $> 1,03$, тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки, долихосигма. При этом большую (77,8%) часть из них составляют фенотипические и висцеральные проявления ДСТ.

Классическими проявлениями соединительнотканной дисплазии считают конституциональные особенности – микросомия, преобладание размаха рук над параметрами длины тела и недостаточность питания [45].

В формировании хронического запора важное значение принадлежит врожденным анатомическим особенностям толстой кишки в виде колоноптоза, долихосигмы, недостаточности баугиниевой заслонки, создающих механическое препятствие пассажу содержимого [13, 28, 58].

Сочетание хронического запора и ДСТ сопровождается изменением фиксации (колоноптоз) и длины кишечника (долихосигмы), что в значительной степени отражается на функциональном состоянии толстой кишки в виде снижения сократительной способности и возникновения застойных явлений. Недостаточность баугиниевой заслонки, вследствие слабости соединительнотканых структур, не обеспечивает однонаправленный пассаж кишечного содержимого и приводит к колонизации тонкой кишки чужеродной микрофлорой с возникновением гнилостных и бродильных процессов, развитием хронической аутоинтоксикации организма [29, 47].

Мезенхимальное происхождение клеток крови и кроветворной ткани обуславливает закономерности вовлеченности данной системы (видимая сосудистая сеть) в патологический процесс при дисплазии соединительной ткани [45].

Все вышеперечисленные фенотипические и висцеральные признаки ДСТ такие, как микросомия, недостаточность питания, видимая подкожная сосудистая сеть, соотношение размаха рук к длине тела $> 1,03$, тотальный колоноптоз, недостаточность баугиниевой заслонки, долихосигма в нашем исследовании также подтвердили свою значимость как маркеры осложненного течения хронического запора.

Результаты проведенного дискриминантного анализа позволили получить следующую систему классификационных уравнений.

Для выявления отсутствия осложнений хронического запора:

$$D = - 30,3655 + 25,8699 \times X1 - 5,1623 \times X2 + 13,5558 \times X3 + 12,9131 \times X4 + 11,4766 \times X5 - 9,2528 \times X6 + 32,8698 \times X7 + 10,3022 \times X8 - 5,6612 \times X9$$

Для выявления наличия осложнений хронического запора:

$$D = - 80,0741 + 46,8272 \times X1 - 10,5711 \times X2 + 23,3155 \times X3 + 21,2810 \times X4 + 21,9571 \times X5 - 18,3411 \times X6 + 48,0955 \times X7 + 17,7452 \times X8 - 11,1006 \times X9$$

Если после подставления значений «X» в полученные формулы, итоговое число функции для осложненного течения окажется больше, чем для его отсутствия, то предполагается наличие осложнений. В противном случае - отсутствие осложнений.

Все вышеизложенное обосновывает важность проблемы хронического запора в детской практике, необходимость ранней диагностики и своевременного назначения комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. В 37,5% случаев хронические запоры ассоциированы с дисплазией соединительной ткани, основными фенотипическими проявлениями которой являлись астенический тип телосложения (80,6%), деформация грудной клетки (74,9%), готическое нёбо (55,5%), сандалевидная щель на стопе (50%), гипермобильность суставов (19,4%). Из висцеральных признаков наиболее распространена патология сердечно-сосудистой (58,3%) и нервной систем (30,6%), органов зрения (50%).
2. Хронические запоры на фоне дисплазии соединительной ткани, характеризуются тяжелым осложненным течением при наличии микросомии, недостаточности питания, боли при пальпации в левой подвздошной области, видимой подкожной сосудистой сети, соотношения размаха рук к длине тела $> 1,03$, тотального колоноптоза, недостаточности баугиниевой заслонки, долихосигмы.
3. У детей с хроническими запорами увеличена концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, независимо от длительности и осложнений заболевания, а также наличия дисплазии соединительной ткани. Содержание сульфатированных гликозаминогликанов мочи повышено в 3 раза в случае длительности хронического запора свыше 7 лет и в 3,5 раза при сочетании с дисплазией соединительной ткани.
4. У детей с хроническими запорами снижено содержание пептида YY сыворотки крови, не связанное с наличием осложнений и длительности заболевания, сочетанием с дисплазией соединительной ткани. Концентрация холецистокинина и серотонина сыворотки крови соответствует контрольным параметрам и не зависит от длительности хронического запора, наличия осложнений заболевания и дисплазии соединительной ткани.
5. Применение тримебутина малеат при хронических запорах у детей способствует нормализации частоты и консистенции стула, уменьшению болей; сопровождается повышением в 1,9 раза концентрации пептида YY, возрастанием в 1,2 раза уровня серотонина сыворотки крови, а также снижением содержания сульфатированных гликозаминогликанов крови и мочи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении обследования детей с хроническими запорами наряду с общепринятыми методиками целесообразно определять наличие дисплазии соединительной ткани.
2. На основании полученных результатов необходимо рассчитать возможное наличие осложненных форм хронического запора.

Для выявления отсутствия осложнений хронического запора:

$$D = - 30,3655 + 25,8699 \times X1 - 5,1623 \times X2 + 13,5558 \times X3 + 12,9131 \times X4 + 11,4766 \times X5 - 9,2528 \times X6 + 32,8698 \times X7 + 10,3022 \times X8 - 5,6612 \times X9$$

Для выявления наличия осложнений хронического запора:

$$D = - 80,0741 + 46,8272 \times X1 - 10,5711 \times X2 + 23,3155 \times X3 + 21,2810 \times X4 + 21,9571 \times X5 - 18,3411 \times X6 + 48,0955 \times X7 + 17,7452 \times X8 - 11,1006 \times X9$$

Если после подставления значений «X» в полученные формулы, итоговое число функции для осложненного течения окажется больше, чем для его отсутствия, то предполагается наличие осложнений. В противном случае - отсутствие осложнений.

3. Детям с хроническим запором в состав комплексной терапии патогенетически обосновано включение препарата тримебутина малеат курсом 1 месяц в возрастной дозе: 25 мг для детей 3-5 лет, 50 мг для детей 5-12 лет, 100 мг для детей старше 12 лет 3 раза в сутки независимо от приема пищи согласно инструкции производителя.
4. Рекомендуется определять сульфатированные гликозаминогликаны в суточной моче для контроля активности воспалительного процесса при хроническом запоре у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГИП – гастроинтестинальные полипептиды
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КЖ – качество жизни
СРК – синдром раздраженного кишечника
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЦНС – центральная нервная система
ШОП – шейный отдел позвоночника
ЭНС – энтеральная нервная система
ЭхоКГ – эхокардиография
sGAG – сульфатированные гликозаминогликаны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: уч. пособие / Л.Н. Аббакумова. – СПб., 2006. – 36 с.
2. Аббакумова, Л.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей с сахарным диабетом 1-го типа : проспективное наблюдение / Л.Н. Аббакумова, Т.В. Варламова, Л.В. Кузнецова // Учен. зап. Петрозавод. гос. ун-та. Сер.: Естественные и технические науки. – 2011. – № 6 (119). – С. 37-40.
3. Акилов, А.Х. Диагностика и лечение хронического колостаза при долихосигме у детей / А.Х. Акилов, Ф.Х. Саидов, Н.А. Ходжимухамедова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т 94, № 6. – С. 831-838.
4. Алгоритм дифференциальной диагностики хронических запоров у детей / Н.Д. Шумов, А.В. Бородачев, А.Л. Ионов [и др.] // Детская хирургия. – 2006. – №1. – С. 9-11.
5. Аминова, А.И. Запоры у детей раннего возраста: пути решения проблемы с позиций доказательной медицины / А.И. Аминова, С.И. Эрдес // Фарматека. – 2013. – № 14. – С. 28-33.
6. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Арсентьев Вадим Геннадиевич; Санкт-Петербург. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2012. – 39 с.
7. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения / В.Г. Арсентьев // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 43-52.
8. Арсентьев, В.Г. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков / В.Г. Арсентьев, Т.И. Арзуманова, В.С. Баранов // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 135-138.

9. Ахмедов, В.А. Хронический запор и долихосигма: оптимальный подход к терапии / В.А. Ахмедов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 5. – С. 41-44.
10. Бабаян, М.Л. Коррекция функциональных запоров в педиатрии: современный взгляд и проверенные веками истины / М.Л. Бабаян, А.И. Хавкин // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 359-363.
11. Бабаян, М.Л. Функциональный запор у детей: индивидуальный подход к решению проблемы / М.Л. Бабаян, А.И. Хавкин // Трудный пациент. – 2012. – Т. 12, № 2-3. – С. 45-50.
12. Белоусова, Е.А. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 65–71.
13. Белоусова, Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2010. – № 15. – С. 18-23.
14. Бельмер, С.В. Запоры у детей: причины и пути коррекции / С.В. Бельмер // "Педиатрия" РМЖ. – 2013. – № 2. – С. 72-76.
15. Березовская, Г.А. Возможности лабораторной оценки состояний соединительной ткани / Г.А. Березовская, В.Л. Эмануэль // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. XXII, № 2. – С. 37-41.
16. Богомолова, И.К. Дисплазия соединительной ткани / И.К. Богомолова, Н.В. Левченко // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 46-50.
17. Богомолова, И.К. Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма в клинической практике педиатра / И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 198-205.
18. Богомолова, И.К. Хронические запоры у детей: причины, механизмы развития, клиника / И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова, Ю.Г. Соловьева // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 3. – С. 121-129.

- 19.Боднар, А.Б. Современные гендерно-возрастные особенности течения хронического органического запора у детей / А.Б. Боднар // Детская хирургия. – 2014. – № 1. – С. 22-25.
- 20.Брызгалин, М.П. Анализ частоты встречаемости признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани при хронических заболеваниях органов дыхания и пищеварения у детей 7-14 лет / М.П. Брызгалин, В.Н. Перегоедова // «Здоровый ребенок»: материалы 1 межрегиональной научно-практической конференции, Чита, 28-29 мая 2015 г. – Чита, 2015. – С. 78-79.
- 21.Бугаева, И.В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Бугаева Ирина Владимировна; Тюмень, 2010. 39 с.
- 22.Бурков, С.Г. Изменения толстой кишки и рациональный выбор препарата для лечения хронического запора у пациентов старческого возраста / С.Г. Бурков, Е.В. Касимцева, Л.Ю. Агафонова // РЖГГК. – 2009. – Т. 25, № 1. – С. 23-29.
- 23.Васильев, Ю.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и терапии / Ю.В. Васильев // Медицинский совет. – 2014. – №4. – С. 72-77.
- 24.Вялов, С.С. Хронический запор: этиология и возможности терапии / С.С. Вялов // Доктор. Ру. Гастроэнтерология. – 2015. – № 12 (113). – С. 42-49.
- 25.Гнусаев, С.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 20–25.
- 26.Горелов, А.В. Хронические запоры у детей / А.В.Горелов, Г.В. Шевцова // Вопросы практической медицины. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 46-53.
- 27.Грибакин, С.Г. Современные данные о функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей / С.Г. Грибакин, Т.И. Гаранкина, А.А.

- Давыдовская // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т 12, № 5. – С. 60-65.
28. Григорьев, К.И. Запоры у детей / К.И. Григорьев // Медицинская сестра. Профессия: теория и практика. – 2014. – № 2. – С. 37-42.
29. Дакуко, А.Н. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании цекоилеального рефлюкса у детей / А.Н. Дакуко, Л.А. Кривцова, Т.А. Гончарова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 49-53.
30. Денисов, М.Ю. Перспективная оценка синбиотической поддержки детей, страдающих функциональным запором / М.Ю. Денисов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т 92, № 3. – С. 86-88.
31. Диагностическая и лечебная тактика при хроническом кологенном запоре / О.Ю. Карпухин, А.Ф. Шакуров, Н.Ю. Савушкина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – Т.2, № 8(64). – С. 90-93.
32. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, О.А. Громов [и др.]. – 2009. – 96 с.
33. Дьяконова, Е.Н. Распространенность фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии у детей 4-7 лет, перенесших перинатальную гипоксию / Е.Н. Дьяконова, Е.В. Шниткова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т.19, № 3. – С. 67-68.
34. Емельянова, О.Н. Принципы диетотерапии функциональных запоров у детей / О.Н. Емельянова, И.К. Богомолова, Н.В. Исакова // Забайкальский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 39-42.
35. Жамлиханов, Н.Х. Проблема дисплазии соединительной ткани в интенсивной терапии острых отравлений детей раннего возраста / Н.Х. Жамлиханов, М.Н. Ларина, А.Г. Федоров // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 2. – С. 224-232.

36. Запоры у детей: в помощь педиатру / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, И.Д. Майкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, № 3. – С. 380-386.
37. Захарова, И.Н. Применение природной минеральной воды, обогащенной магнием, при лечении запоров у детей / И.Н. Захарова, Л.И. Елезова, Л.Л. Степурина // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т 12, № 3. – С. 56-63.
38. Захарова, И.Н. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, И.К. Москвич // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 74-83.
39. Звягинцева, Т.Д. Агонисты серотониновых рецепторов и синдром раздраженного кишечника / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология. – 2010.
40. Значение различных серотонинорецепторов в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта / Д.С. Свешников, В.И. Торшин, В.М. Смирнов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т.58, № 3.- С. 45-51.
41. Изменение концентрации пролина, гидроксипролина и сульфатированных гликозаминогликанов у больных псориазом в зависимости от тяжести заболевания / В.В. Шабельская, Е.В. Фефелова, А.Н. Стафеев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 77-81.
42. Интестинальная двигательная активность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – №4. – С. 7–10.
43. Использование рефлексотерапии в лечении острого запора у детей / В.В. Полунина, Л.Н. Цветкова, А.А. Ипатов [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 1. – С. 28-32.
44. Исследование мочевой экскреции оксипролина, гликозаминогликанов при гломерулонефритах у детей / Т.А. Сираева, Л.Р. Кальметьева, Ф.Х.

- Камилов, З.М. Еникеева // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 77-79.
45. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - СПб. : ЭЛБИ, 2009. - 704 с.
46. Кильдиярова, Р.Р. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей / Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 54-56.
47. Клеменов, А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.: 14.00.05 / Клеменов Алексей Викторович; М., 2005. – 44 с.
48. Клиническая эффективность осмотических слабительных в раннем послеоперационном периоде у детей с хроническим толстокишечным стазом / П.В. Иванов, И.В. Киргизов, И.А. Шишкин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 122-125.
49. Клиническая эффективность препаратов лактулозы в комплексной терапии запоров у детей с аномалиями толстого кишечника / Ю.М. Спиваковский, Т.Г. Сухова, Ю.В. Черненко, Ю.К. Герасименко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т 93, № 2. – С. 85-90.
50. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором / В.Т. Ивашкин, С.Р. Абдулхаков, Е.К. Баранская [и др.] // РЖГГК. – 2014. – № 5. – С. 69-75.
51. Кляритская, И.Л. Синдром раздраженного кишечника: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди // Крымский терапевтический журнал. – 2008. – № 2 (11). – С. 26-30.
52. Комарова, Е.В. Хронический запор у детей: медицинские и социальные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Комарова Елена Владимировна; НЦ Здоровья детей РАМН. – Москва, 2007. – 39 с.

53. Коновалова-Кушнир, Т.А. Место пептидной дисрегуляции в патогенезе синдрома раздраженного кишечника / Т.А. Коновалова-Кушнир // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 6 (478). – С. 48-50.
54. Коржов, И.С. Фенотипические и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у детей с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта / И.С. Коржов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2007. – № 1(28). – С. 23-26.
55. Корниенко, Е.А. Лечение хронического запора у детей / Е.А. Корниенко // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т 9, № 2. – С. 136-140.
56. Крапивная, О.В. Клиническое и прогностическое значение фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / О.В. Крапивная // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 24-27.
57. Куц, Н.Л. Запоры у детей: монография / Н.Л. Куц. – Киев: 1976. – 167 с.
58. Лаптев, Л.А. К вопросу диагностики причин хронических запоров у детей / Л.А. Лаптев, Е.А. Звездкина, В.А. Боровицкий // Детская хирургия. – 2006. – № 2. – С. 23-26.
59. Лаптев, Л.А. Рентгенологическая диагностика причин хронических запоров у детей / Л.А. Лаптев, М.И. Пыков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2004. – № 1. – С. 42-47.
60. Ливзан, М.А. Современные принципы лечения запоров / М.А. Ливзан // РЖГГК. – 2009. – № 2. – С. 70-74.
61. Лузина, Е.В. Безопасность использования слабительных средств / Е.В. Лузина // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 41-44.
62. Лычкова, А.Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки / А.Э. Лычкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 130-135.
63. Лялюкова, Е.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.А. Лялюкова, М.А.

- Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 14-17.
64. Мартынович, Н.Н. Современное представление о клинических маркерах синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / Н.Н. Мартынович, Т.В. Толстикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 121-125.
65. Мельникова, М.Ю. Запоры у детей: руководство. Библиотека врача-специалиста (Педиатрия. Гастроэнтерология) / М.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, Н.Б. Думова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 144 с.
66. Мерц, Е.С. Обмен углеводосодержащих биополимеров соединительной ткани при хронической крапивнице / Е.С. Мерц, Е.Г. Бутолин, Р.М. Загртдинова // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 4. – С. 282-284.
67. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4 (1). – С. 103-111.
68. Минушкин, О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта их диагностика и лечебные подходы / О.Н. Минушкин // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 20-25.
69. Минушкин, О.Н. Функциональная диспепсия / О.Н. Минушкин // Доктор. ру. Гастроэнтерология. Часть 1. – 2015 год. – № 2 (103). – С. 58–59.
70. Москалец, О.В. Особенности иммунореактивности детей с длительно существующими запорами при долихлосигме / О.В. Москалец, В.И. Щербина, Ю.А. Бурдакова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т.1, № 2. – С. 180-181.
71. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М.: Союз педиатров России, 2009. – 64 с.

72. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления / Г.И. Нечаева, Е.А. Лялюкова, М.Ю. Рожкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 6. – С. 66-69.
73. Нечай, И.А. Хронический толстокишечный стаз (запор) [Электронный ресурс] / И.А. Нечай. – Режим доступа: [http:// koloproktolog.ru/stati-o-zabolevaniyakh/337-khronicheskiy-tolstokishechnyj-staz-zapor.html](http://koloproktolog.ru/stati-o-zabolevaniyakh/337-khronicheskiy-tolstokishechnyj-staz-zapor.html). – 22.09.2014.
74. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
75. Новые аспекты диагностики и лечения детей с хроническими запорами / Л.А. Ким, А.И. Лёнюшкин, А.П. Панин [и др.] // Детская хирургия. – 2011. – № 2. – С.18-20.
76. О некоторых органических причинах хронического запора у детей дошкольного возраста / Р.Г. Артамонов, Л.В. Глазунова, Е.Г. Бекташянц [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 53-56.
77. О связи системной гипермобильности суставов и вальгусного отклонения первого пальца / А.А. Карданов, А.С. Карандин, А.В. Королёв, В.Н. Черноус // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 3 (77). – С. 5-11.
78. Ортопедическая патология у детей различного возраста и генерализованная гипермобильность суставов / В.В. Жерноклеева, В.А. Вечеркин, В.В. Триф // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 288-290.
79. Особенности вегетативной нервной системы у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, Н.Д. Васильева, И.В. Власова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – №1(52). – С. 13-17.

80. Особенности питания детей, страдающих хроническими запорами / М.И. Дубровская, Ю.Г. Мухина, П.В. Паршина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 5. – С. 104-110.
81. Оценка качества жизни – новый инструмент комплексного обследования гастроэнтерологического больного / А.А. Баранов, А.С. Потапов, Е.С. Дублина, Е.В. Комарова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, № 2. – С. 38-42.
82. Панфилова, В.Н. Функциональный запор у ребенка: хроническая болезнь или проблема развития? / В.Н. Панфилова, С.Н. Дорощенко, Т.В. Третьякова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 66-71.
83. Парфенов, А.И. Инконтиненция / А.И. Парфенов, А.В. Карлов // Фарматека. – 2014. – № 2. – С. 72-75.
84. Парфенов, А.И. Профилактика и лечение функциональных запоров в свете консенсуса Рим III / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, С.Ю. Сильвестрова // РМЖ. – 2006. – Том 8, №2. – стр. 109.
85. Пахомовская, Н.Л. Рациональная терапия хронических запоров при нарушении моторики толстой кишки у детей / Н.Л. Пахомовская, А.С. Потапов // Медицинский совет. – 2013. – №1-1. – С. 24-29.
86. Педиатрия. Национальное руководство: руководство в 2 т. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1024 с.
87. Перегоедова, В.Н. Анамнестические особенности хронического запора у детей / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, Ю.Г. Соловьева // "Инновации в медицине и фармации - 2015": материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 2015 г. – БГМУ, Белоруссия, 2015. – С. 300-303.
88. Перегоедова, В.Н. Клиническая характеристика хронического запора у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т.5, выпуск 12. – С. 1732-1735.

89. Перегоедова, В.Н. Клиническая эффективность препарата «Тримедат®» в лечении хронического запора у детей / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 74, № 1.2. – С. 254-260.
90. Перегоедова, В.Н. Особенности клинического течения хронических запоров у детей с дисплазией соединительной ткани / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, Е.В. Лузина // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 20-23.
91. Перегоедова, В.Н. Распространенность фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с хронической патологией / В.Н. Перегоедова, М.П. Брызгалин // Медицина завтрашнего дня: материалы XI региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, г. Чита, 25-28 апреля 2012 г. – Чита, 2012. – С. 94-95.
92. Перегоедова, В.Н. Содержание метаболитов основного вещества соединительной ткани при хронических запорах у детей / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // В мире научных открытий. – 2016. – № 2 (74). – С. 68-81.
93. Перегоедова, В.Н. Частота врожденных аномалий кишечника и сопутствующих заболеваний органов пищеварения при хронических запорах у детей, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – № 9-2 (14). – С. 141-143.
94. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике ГЭРБ: пособие для врачей / О.Б. Дронова, А.А. Третьяков, И.И. Каган, А.Ф. Щетинин. – М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2011. – 32 с.
95. Плотникова, Е.Ю. Современные представления о запоре / Е.Ю. Плотникова // Лечащий врач. – 2015. – № 8. – С. 7–17.

96. Показатели качества жизни детей раннего возраста с хронической диареей / Ф.Ф. Жвания, Т.С. Лазарева, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Винярская // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, № 2. – С. 16-18.
97. Потемин, С.Н. Функциональное исследование толстой кишки при запорах медленного транзита / С.Н. Потемин, С.Е. Гуменюк // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 396-401.
98. Приворотский, В.Ф. Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова // РЖГГК. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 59-65.
99. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев [и др.] // Вестник интенсивной терапии . – 2005. – № 1. – С. 53-57.
100. Проблема запоров в сестринской практике / А.Н. Калягин, Е.И. Поблинкова, Р.В. Казакова [и др.] // Альманах сестринского дела (Иркутск). – 2012. – № 3-4. – С. 14-26.
101. Пропедевтика детских болезней: учебник / Р.Р. Кильдиярова [и др.]; под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 680 с.: ил.
102. Распространенность гипермобильности суставов в детской популяции Твери / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, И.И. Макарова, Н.А. Герасимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 94-101.
103. Распространенность признаков гипермобильности суставов и синдрома гипермобильности суставов среди студентов ивановских вузов / И.С. Сесорова, Е.В. Шниткова, Т.В. Лазоренко, Н.В. Яковенко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 435-441.
104. Ревин, Г.О. Диагностический алгоритм у больных тяжелым хроническим запором без аганглиоза толстой кишки / Г.О. Ревин, Н.А.

- Майстренко, А.А. Курыгин. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 3. – С. 106-109.
105. Результаты лечения детей, страдающих хроническим запором / П.П. Кузьмичев, А.Г. Лебедев, А.Г. Пинигин, Ю.Н. Незатаенко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 82-84.
106. Ривкин, В.Л. Хронические запоры / А.И. Ривкин. // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 76-80.
107. Роль спазмолитической терапии в лечении хронических запоров у детей / А.С. Потапов, Е.В. Комарова, А.В. Петрова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 84-86.
108. Саблин, О.А. Возможности энтерокинетической терапии нарушений моторики кишечника при запоре / О.А. Саблин // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 22-27.
109. Самсонов, А.А. Лаксативная болезнь – обратная сторона нерациональной терапии хронического запора / А.А. Самсонов // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 10-16.
110. Сарычева, Е.Г. Клинико-терапевтические аспекты энкопреза у детей при заболеваниях органов пищеварения / Е.Г.Сарычева, М.Ю. Денисов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 105-110.
111. Скалинская, М. Дисплазия соединительной ткани и функциональное состояние билиарного тракта / М. Скалинская, М. Осипенко, С. Холин // Врач. – 2009. – № 12. – С. 73-75.
112. Смирнова, Г.О. Нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта у хирургических больных: диагностика, выбор метода лечения: автореф. дис. ... д-ра мед наук: 14.01.17 – хирургия, 14.03.03 – патологическая физиология / Смирнова Галина Олеговна; РГМУ. - М., 2011. – 49 с.

113. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.А. Коваленко, Л.М. Карпина // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 10–14.
114. Соловьев, И.А. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии / И.А. Соловьев, А.В. Колунов. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 112-118.
115. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с моторными нарушениями толстой кишки / Е.В. Комарова, Н.Л. Пахомовская, Е.С. Дублина, А.С. Потапов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1–2. М 55.
116. Состояние здоровья детей, страдающих хроническими запорами, с позиции оценки качества жизни / Е.В. Комарова, А.С. Потапов, И.В. Винярская, Е.С. Дублина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2007. – № 2. – С. 45-48.
117. Состояние перекисного окисления белков и липидов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.В. Починок, А.В. Павленко, Т.В. Веселова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т 93, № 3. – С. 137-141.
118. Способ скрининговой диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / В.Г. Арсентьев, О.Б. Лецюк, Е.П. Ушакова, Н.П. Шабалов // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 26-29.
119. Стрелков, Н.С. Метаболиты соединительной ткани у детей в норме и при остром гематогенном остеомиелите / Н.С. Стрелков, Р.Р. Кильдиярова // Детская хирургия. – 2010. – № 4. – С. 22-24.
120. Тарасова, А.А. Дисплазия соединительной ткани сердца и заболевания щитовидной железы у детей / А.А. Тарасова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 42-54.
121. Творогова, Т.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков / Т.М. Творогова, А.С.

- Воробьева // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 24. – С. 1215-1221.
122. Ткач, С.М. Диагностика и лечение хронического запора, основанные на данных доказательной медицины / С.М. Ткач, В.Г. Передерий // Сучасна Гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 106–115.
123. Ткаченко, Е.В. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варванина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 56-59.
124. Тропская, Н.С. Механизмы действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс] / Н.С. Тропская, Т.С. Попова. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/minisite_valenta_article_trimedat-mehanizmy-deystviya-trimebutina.htm. – 25.01.2014.
125. Трутнева, Л.А. Развитие хронического гастродуоденита у детей с признаками дисплазии соединительной ткани / Л.А. Трутнева, В.В. Чемоданов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 01. – С. 53-57.
126. Тябут, Т.Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т.Д. Тябут, О.М. Караташ // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19-23.
127. Факторы риска формирования и особенности течения острого и хронического запора у детей / А.А. Ипатов, М.Г. Ипатова, Л.Н. Цветкова, В.В. Полунина // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 18-22.
128. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие / О.А. Саблин, В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский, В.А. Ратников. – СПб., 2002. – с. 88.

129. Хавкин, А.И. Диагностика и лечение функционального запора у детей / А.И. Хавкин, С.В. Бельмер, А.В. Горелов // Вопросы детской диетологии. – 2013. – № 6. – С. 51-58.
130. Хавкин, А.И. Запоры у детей: проблемы и решения / А.И. Хавкин // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 48-53.
131. Хавкин, А.И. Функциональные нарушения кишечника у детей и роль пробиотиков в их коррекции / А.И. Хавкин // Вопросы детской диетологии. – 2013. – № 2. – С. 36-43.
132. Халафян, А.А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: учебник / А.А. Халафян. – М.: Издательство Бином, 2010. – 496 с.
133. Хамраев, А.Ж. Хирургическое лечение детей с приобретенными хроническими запорами / А.Ж. Хамраев // Детская хирургия. – 2008. – № 1. – С. 7-10.
134. Хан, М.А. Методы физиотерапии в комплексном лечении хронических запоров у детей / М.А. Хан, А.В. Петрова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 2. – С. 87-90.
135. Холодова, И.Н. Современное состояние вопроса диагностики и лечения функциональных запоров у детей / И.Н. Холодова, А.А. Рубцова, А.Н. Акопян // Фарматека. – 2014. – № 11. – С. 54 - 57.
136. Хронические запоры и незаращения дуг позвонков пояснично-крестцового отдела у детей / И.А. Комиссаров, В.В. Леванович, Н.Г. Колесникова, М.И. Комиссаров // Детская хирургия. – 2007. – № 5. – С. 25-30.
137. Цветкова, Л.Н. Опыт применения рефлексотерапии в лечении хронического запора у детей / Л.Н. Цветкова, В.В. Полунина, А.Б. Моисеев // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 5-8.
138. Цимбалова, И.Г. Хронические запоры у детей / И.Г. Цимбалова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, № 2. – С. 173-179.

139. Цуман, В.Г. Хирургическое лечение хронических запоров при долихосигме / В.Г. Цуман, А.Е. Машков, В.И. Щербина // Детская хирургия. – 2008. – № 5. – С. 4-7.
140. Шабалов, Н.П. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н. П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 736 с.: ил.
141. Шабалов, Н.П. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра / Н.П. Шабалов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 6-13.
142. Шакуров, А.Ф. Современный подход к диагностике хронического запора / А.Ф. Шакуров // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94, № 6. – С. 942-946.
143. Шахтарин, А.В. Расстройства дефекации: хронические запоры и энкопрез у детей / А.В. Шахтарин, С.Я. Волгина // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т.90, № 6. – С. 910-914.
144. Шифрин, О.С. Лактулоза в лечении функциональных запоров / О.С. Шифрин // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 13. – С. 834-836.
145. Шульпекова, Ю.О. Алгоритм лечения запора различного происхождения / Ю.О. Шульпекова // РМЖ. – 2007. – Том 15, № 15.
146. Шульпекова, Ю.О. Лактулоза: аргументы и факты / Ю.О. Шульпекова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 9. – С. 28-35.
147. Шульпекова, Ю.О. Принципы лечения запора / Ю.О. Шульпекова // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2010. – № 13. – С. 854–858.
148. Эверт, Л.С. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров / Л.С. Эверт, С.В. Бороздун, Е.И. Боброва // Журнал Сибирского федерального университета. Сер. Химия. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 385-390.

149. Эволюция взгляда на этиологию и патогенез хронических запоров у детей / А.И. Лёнюшкин, Л.А. Ким, А.Е. Рыжов, Е.А. Цапкин // Детская хирургия. – 2009. – № 6. – С. 48-50.
150. Эрдес, С.И. Запоры у детей (результаты нового российского популяционного исследования) / С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова, С.А. Ревякина // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. Педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 159-166.
151. Эрдес, С.И. Запоры у детей / С. И. Эрдес // Фарматека. – 2007. – № 13. – С. 47 - 52.
152. Эрдес, С.И. Распространенность и особенности запоров у детей в России: результаты популяционного исследования / С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9, № 4. – С. 36-42.
153. Эрдес, С.И. Эффективность гидрофильных волокон из наружной оболочки семян подорожника (мукофальк) в лечении запоров у детей / С.И. Эрдес, М. Ратникова, А. Полищук // Врач. – 2013. – № 3. – С. 36-40.
154. Эффективность осмотического слабительного полиэтиленгликоля 4000 в лечении запоров у детей / С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова, С.А. Ревякин, Е.В. Касанаве // РЖГГК. – 2011. – № 6. – С. 23-32.
155. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: Изд-во ВМедА, 2002. – 266 с.
156. Яблокова, Е.А. Запоры у детей: диагностика и лечение / Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, И.В. Сичинава // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 20. – С. 1452-1458.
157. Яницкая, М.Ю. Сравнительная оценка диагностических возможностей гидроэзоколонографии и ирригографии в выявлении признаков болезни Гиршпрунга у детей с запором / М.Ю. Яницкая, Я.С. Голованов, И.А. Турабов // Детская хирургия. – 2013. – № 6. – С. 27-31.

158. Яфясов, Р.Я. Особенности диагностики и лечения хронических запоров у детей / Р.Я. Яфясов, А.А. Ахунзянов // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т.87, № 4. – С. 286-288.
159. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America / GL. McCrea, C. Miaskowski, NA. Stotts [et al.] // J Pain Symptom Manage. – 2009. – № 37. – P. 737–745.
160. Acid glycosaminoglycan (aGAG) excretion is increased in children with autism spectrum disorder, and it can be controlled by diet / I. Endreffy, G. Bjørklund, F. Dicső [et al.] // Metabolic Brain Disease. – 2015 Oct. – № 14. – P. 1-6.
161. Afzal, N.A. Constipation in children / N.A. Afzal, M.P. Tighe, M.A. Thomson // Ital J Pediatr. – 2011. Jun. – №13. – P. 37:28.
162. Altamimi, E. Clinical characteristics of pediatric constipation in South Jordan / E. Altamimi // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. – 2014. Sep. – № 17(3). – P. 155-161.
163. Ambartsumyan, L. Gastrointestinal motility disorders in children / L. Ambartsumyan, L. Rodriguez // Gastroenterol Hepatol (N Y). – 2014. Jan. – № 10(1). – P. 16–26.
164. Andrews, Ch.N. Патофизиология хронического запора / Ch.N. Andrews, M. Storr // Can J Gastroenterol. Приложение В. – 2011. Октябрь. – Том 25. – С. 17В–23В.
165. Armon, K. Identifying heritable connective tissue disorders in childhood / K. Armon, P. Bale // Practitioner. – 2012. Jun. – № 256(1752). – P. 19-23.
166. Bae, SH. Diets for constipation / SH. Bae // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. – 2014. Dec. – № 17(4). – P. 203-208.
167. Basilisco G. Chronic constipation: a critical review / G. Basilisco, M. Coletta // Dig Liver Dis. – 2013. Nov. – № 45(11). – P. 886-893

168. Bharucha, A. E. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation Gastroenterology / Adil E. Bharucha, John H. Pemberton, G Richard Locke // - Jan 2013. – № 144 (1). – P. 218-238.
169. Blood vessels in ganglia in human esophagus might explain the higher frequency of megaesophagus compared with megacolon / S.J. Adad, R.M. Etchebehere, A.A. Jammal // Rev Inst Med Trop Sao Paulo. – 2014. Nov-Dec. – № 56 (6). – P. 529-532.
170. Castori, M. Ehlers-Danlos syndrome(s) mimicking child abuse: Is there an impact on clinical practice? / M. Castori // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2015. Dec. – № 169 (4). – P. 289-292.
171. Characteristics of the autonomic nervous system state in children with myopia associated with undifferentiated connective tissue dysplasia / G.V. Poryadin, O.A. Boginskaya, S.A. Obruchov [et al.] // Patol Fiziol Eksp Ter. – 2013. Jul-Sep. – № (3). – P 27-31.
172. Chmielewska, A. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation / A. Chmielewska, H. Szajewska // World J Gastroenterol. – 2010. – № 16(1). – P. 69-75.
173. Chogle, A. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children / A. Chogle, M. Saps // Can J Gastroenterol. – 2013. Dec. – № 27(12). – P. 35-38.
174. Chronic constipation and co-morbidities: A prospective population-based nested case-control study / R.S. Choung, E Rey, G. Richard Locke [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2016. Feb. – № 4(1). – P. 142-151.
175. Chronic constipation: an evidence-based review / L. Leung, T. Riutta, J. Kotecha, W. Rosser // J Am Board Fam Med. – 2011. Jul-Aug. – № 24(4). – P. 436-451.
176. Clinical manifestations among children with chronic functional constipation / S.M. Dehghani, N. Kulouee, N. Honar [et al.] // Middle East J Dig Dis. – 2015. Jan. – № 7(1). – P. 31–35.

177. Colonic transit in children and adolescents with chronic constipation / R.L. Carmo, R.P. Oliveira, A.E. Ribeiro [et al.] // *J Pediatr (Rio J)*. – 2015. Jul-Aug. – № 91(4). – P. 386-391.
178. Comparison of the effectiveness and safety of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of chronic constipation / E.D Llerena, V. Varea Calderón, G. Pujol Muncunill [et al.] // *An Pediatr (Barc)*. – 2015 Oct. – № 23.
179. Connective tissue in gut development: a key player in motility and in intestinal desmosis / S. Bruhin-Feichter, W. Meier-Ruge, G. Martucciello, E. Bruder // *Eur J Pediatr Surg*. – 2012. Dec. – № 22(6). – P. 445-459.
180. Constipation severity is associated with productivity losses and healthcare utilization in patients with chronic constipation / L. Neri, G. Basile, E. Corazziari [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2014. Apr. – № 2(2). – P. 138-147.
181. Cooper, J.A. Factors affecting circulating levels of peptide YY in humans: a comprehensive review / J.A. Cooper // *Nutr Res Rev*. – 2014. Jun. – № 27(1). – P. 186-197.
182. De Backer, J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype / De. Backer J // *Verh K Acad Geneeskde Belg*. – 2009. – № 71(6). – P. 335-371.
183. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder / F. Malfait, A. Kariminejad, Van Damme T. [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2013. Jun. – № 92(6). – P. 935-945.
184. Development of an early nurse led intervention to treat children referred to secondary paediatric care with constipation with or without soiling / David Tappin, Shazia Nawaz, Caroline McKay [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2013. – №13. – P. 193.

185. Diagnosis and treatment of chronic constipation - a European perspective / Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V // *Neurogastroenterol Motil.* – 2011 Aug. – 23(8). – P. 697-710.
186. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls / R.J. Saad, S.S. Rao, K.L. Koch [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – №105. – P. 403-411.
187. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1377-1390.
188. Economic burden associated with chronic constipation in Sweden: a retrospective cohort study / Bruce Wirta S, P. Hodgkins, A. Joseph // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2014. Aug. – № 12 (6). – P. 369-379.
189. Emmanuel, A. Current management strategies and therapeutic targets in chronic constipation / A. Emmanuel // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2011 Jan. – № 4(1). – P. 37-48.
190. Eosinophilic myenteric ganglionitis as a cause of chronic intestinal pseudo-obstruction / Ariadne H. A. G. Ooms, Joanne Verheij, Jessie M. Hulst [et al.] // *Virchows Arch.* – 2012. Jan. – № 460 (1). – P. 123-127.
191. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China / H. Chu, L. Zhong, H. Li [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2014. – № 11.
192. Epidemiology, pathophysiology, and classification of fecal incontinence: state of the science summary for the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) workshop / A.E. Bharucha, G. Dunivan, P.S. Goode [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2015. Jan. – № 110(1). – P. 127-136.
193. Flixweed vs. polyethylene glycol in the treatment of childhood functional constipation: a randomized clinical Trial / M. Nimrouzi, O. Sadeghpour, M.H. Imanieh [et al.] // *Iran J Pediatr.* – 2015 Apr. – № 25(2).

194. Gershon. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract / Gershon, D. Michael // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P.14–21.
195. Gfroerer, S. Pediatric intestinal motility disorders / S. Gfroerer, U. Rolle // *World J Gastroenterol*. – 2015. Sep. – № 7; 21(33). – P. 9683–9687.
196. Gray, J.R. What is chronic constipation? Definition and diagnosis / J.R. Gray // *Can J Gastroenterol*. – 2011. Oct. – № 25. – P. 7–10.
197. Holzer, P. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut–brain axis / Peter Holzer, Florian Reichmann, Aitak Farzi // *Neuropeptides*. – 2012. Dec. – № 46(6). – P. 261–274.
198. Hussain, Z.H. Treatment of Chronic Constipation: Prescription Medications and Surgical Therapies / Z.H. Hussain, K. Everhart, B.E. Lacy // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. – 2015. Feb. – № 11(2). – P. 104-114.
199. Impact of functional constipation on health-related quality of life in preschool children and their families in Xi'an, China / C. Wang, L. Shang, Y. Zhang // *PLoS One*. – 2013. Oct 10. – № 8(10).
200. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system / De Giorgio R, S. Guerrini, G. Barbara [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – № 126 (7). – P. 1872-1883.
201. Kammacher Guerreiro, M. Fecal overflow often affects children with chronic constipation that appears after the age of 2 years / M. Kammacher Guerreiro, A. Bettinville, D. Herzog // *Clin Pediatr (Phila)*. – 2014. August. – № 53 (9). – P. 885-889.
202. Kavehmanesh, Z. Comparison of Body Mass Index on Children with Functional Constipation and Healthy Controls / Z. Kavehmanesh, A. Saburi, A. Maavaiyan // *J Family Med Prim Care*. – 2013. Jul-Sep. – № 2(3). – P. 222–226.
203. Liu, L.W. Chronic constipation: Current treatment options / L.W. Cheong Liu // *Can J Gastroenterol*. – 2011 October. – № 25(Suppl B). – P. 22–28.

204. Mugie, S.M. Constipation in childhood / S.M. Mugie, Di Lorenzo C, M.A. Benninga // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – № 8(9). – P. 502–511.
205. Novel Pharmacological Therapies for Management of Chronic Constipation / Gonzalez-Martinez, A. Marina; Ortiz-Olvera [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 48, № 1. – P. 21-28.
206. Nurko, S. Evaluation and treatment of constipation in children and adolescents / S. Nurko, L.A. Zimmerman // *Am Fam Physician.* – 2014. Jul. – № 15. – № 90(2). – P. 82-90.
207. Obokhare, I. Fecal impaction: a cause for concern? / I. Obokhare // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2012 Mar. - № 25(1). – P. 53-58.
208. Ohman, L. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions / L. Ohman, M. Simren // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – № 7 (3). – P. 163–173.
209. Overweight and constipation in adolescents / M.L. Costa, J.N Oliveira, S. Tahan, M.B. Morais // *BMC Gastroenterol.* – 2011. Apr. – № 17; 11:40.
210. Paré, P. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation / P. Paré, R.N. Fedorak // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2014. Nov. – № 28(10). – P. 549-557.
211. Phatak, UP. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children / U.P. Phatak, D.S. Pashankar // *Int J Obes (Lond).* – 2014. Oct. – № 38(10). – P. 1324-1327.
212. Portalatin, M. Medical management of constipation / M. Portalatin, N. Winstead // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2012. Mar. – № 25(1). – P. 12-19.
213. Prevalence of faecal incontinence in the community: a cross-sectional study in Singapore / J.W. Lim, C. Heng, M.T. Wong, C.L. Tang // *Singapore Med J.* – 2014. Dec. – № 55(12). – P. 640-643.
214. Prevalence, Clinical Characteristics, and Management of Functional Constipation at Pediatric Gastroenterology Clinics / Soo Hee Chang, Kie Young

- Park, Sung Kil Kang [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2013. Sep. – № 28(9). – P. 1356–1361.
215. Rao, S.S. What is necessary to diagnose constipation? / S.S. Rao, K. Meduri // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2011. Feb. – № 25(1). – P. 127-140.
216. Ruiz-López, M.C. Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the Rome III criteria / M.C. Ruiz-López, E. Coss-Adame // *Revista de Gastroenterología de México (English Edition).* – 2015. January–March. – № 80 (1). – P. 13-20.
217. Soares, N.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation / N.C. Soares, A.C. Ford // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – № 33. – P. 895-901.
218. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children / J. Belsey, S. Greenfield, D. Candy, M. Geraint // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 31. – P. 938–949.
219. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function / E. Lever, J. Cole, SM. Scott [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. Oct. – № 40(7). – P 750-758.
220. Talley, N.J. How to do and interpret a rectal examination in gastroenterology / N.J. Talley // *American Journal of Gastroenterology.* – 2008. – № 103. – P. 820–822.
221. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment / G.S. Karabulut, O.F. Beşer, E. Erginöz [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2013 Jan. – № 19(1). – P. 90-93.
222. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review) / M. El-Salhy, T. Mazzawi, D. Gundersen [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2013. Feb. – № 31(2). – P. 275-282.
223. Torres, A. Chronic constipation / A. Torres, M. González // *Rev Chil Pediatr.* – 2015 Jul-Aug. – № 86(4). – P. 299-304.

224. Validation of Urinary Glycosaminoglycans in Iranian patients with Mucopolysaccharidase type I: The effect of urine sedimentation characteristics / M. Abdi, M.S. Hakhamaneshi, M.R. Alaei [et al.] // Iranian Journal of Child Neurology. – 2014. Autumn. – № 8(4). – P. 39–45.
225. What do we know about dietary fiber intake in children and health? The effects of fiber intake on constipation, obesity, and diabetes in children / S. Kranz, M. Brauchla, J.L. Slavin, K.B. Miller // Adv Nutr. – 2012. Jan. – № 3(1). – P. 47-53
226. Winsz-Szczotka, K. Plasma and urinary glycosaminoglycans in the course of juvenile idiopathic arthritis / K. Winsz-Szczotka, K. Kuźnik-Trocha, K. Komosińska-Vassev [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. Mar 13. – № 458(3). – P. 639-643.
227. Xinias, I. Constipation in Childhood. An update on evaluation and management / I Xinias, A. Mavroudi // Hippokratia. – 2015. Jan-Mar. – № 19(1). – P. 11-19.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Паспортные данные:

Дата заполнения
Ф.И.О.

Возраст (дата рождения)

Домашний адрес:

Телефон.

ФИО матери (отца)

Клинический диагноз

Анамнез жизни:

Вскармливание:

- ✓ Естественное до месяцев
- ✓ Искусственное с месяцев
- Прикормы (введение) с месяцев

Какой прикорм первый:

- ✓ Овощной
- ✓ Злаковый

Наследственность:

Аллергологический анамнез:

Сопутствующие заболевания ЖКТ:

- ✓ Гастрит / Гастродуоденит
- ✓ ГЭРБ
- ✓ Язвенная болезнь желудка / 12п/к
- ✓ Гельминтоз
- ✓ Кишечные инфекции
- ✓ Дисфункция сфинктера Одди
- ✓ Другое:

Объективный осмотр:

Состояние при поступлении:

- ✓ удовлетворительное
- ✓ средней степени
- ✓ тяжелое

Кожа: бледная / бледно-розовая / цианоз периоральный, периорбитальный, акроцианоз.

Сыпь

Лимфатические узлы

Ротоглотка спокойно / гиперемия слизистой. Гипертрофия миндалин 1 / 2 / 3 степени

Дыхание везикулярное, жесткое, ослабленное

Границы ОСТ: соответствуют / расширены

ЧСС Тоны ритмичные / нет, ясные / приглушенные / глухие шум

Язык чистый, обложен налетом (белый, желтый)

Живот мягкий, вздутый / не вздутый, болезненный / безболезненный

Каловые «камни» + / -

Печень нормальных размеров / ниже края реберной дуги на см.

Селезенка + / -

Мочеиспускание свободное, безболезненное / болезненное

Стул:

Консистенция оформленный / жидкий / кашицеобразный;

Количество

✓ в сутки

✓ в неделю

Последняя дефекация

Физическое развитие:

Рост -

Вес -

Окружность груди -

Окружность головы -

Заключение:

Анамнез заболевания:

Сколько лет болеет

Последняя госпитализация

Анамнез заболевания:

Соскоб на энтеробиоз (дата) заключение:

Осмотр хирурга (дата) заключение:

Осмотр окулиста (глазное дно) (дата) заключение:

Копрограмма (дата)

Ирригоскопия (дата) заключение:

Ректороманоскопия (дата) заключение:

ФГДС (дата) заключение:

УЗИ абдоминальное + органов брюшной полости (дата) заключение:

Эхокардиография (дата) заключение:

Уважаемый пациент!

Вашему вниманию предлагается анкета для выявления хронического запора. Гарантируем анонимность и сохранность предоставленной информации и обязуемся использовать всю полученную информацию только для медицинских целей.

1. Фамилия
Имя
Отчество
2. Пол:
 - ✓ Мужской
 - ✓ Женский
3. Дата рождения (возраст):
4. Задержка стула до 3 раз в неделю и реже
 - ✓ Да
 - ✓ Нет
5. Затруднение дефекации:
 - ✓ При каждом акте
 - ✓ Иногда, периодически
6. Натуживание во время дефекации:
 - ✓ При каждом акте
 - ✓ Иногда, периодически
7. Длительность пребывания в туалете:
 - ✓ При каждом акте
 - ✓ Иногда, периодически
8. Ощущение неполного опорожнения кишечника:
 - ✓ При каждом акте
 - ✓ Иногда, периодически
9. Боли при дефекации:
 - ✓ При каждом акте
 - ✓ Иногда, периодически
10. Наличие прожилок крови в кале:
 - ✓ При каждом акте
 - ✓ Иногда, периодически

11. Каломазание:

- ✓ Ежедневно
- ✓ Иногда

12. Обращались ли с данной проблемой к какому-либо врачу?

- ✓ Да
- ✓ Нет

13. Отметьте на картинке форму вашего кала:


















Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются («овечий кал»)	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий (норма)	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	Полностью жидкий

Таблица. Бристольская шкала формы кала

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Описание степени боли с помощью слов	боль отсутствует	лёгкая боль	умеренная боль	умеренная боль	умеренная боль	умеренная боль	умеренная боль	умеренная боль	сильная боль	сильная боль	невыносимая боль
Шкала лиц Вонга-Бэкера											
Шкала переносимости боли	боль отсутствует	боль можно игнорировать	мешает деятельности	мешает концентрироваться	мешает концентрироваться	мешает концентрироваться	мешает концентрироваться	мешает концентрироваться	мешает основным потребностям	мешает основным потребностям	необходим постельный режим

Приложение 4

Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани.

Диагностически значимой для ДСТ можно принять сумму 40 и более баллов. Результат от 30 до 40 баллов можно трактовать как повышенную диспластическую стигмацию.

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	Коэффициент
1. Анамнез	1.1. Медленное заживление ран и рубцов	0 - нет жалоб 1 - единичные в течение жизни 2 - несколько раз в год 3 - ежемесячно и чаще	1
	1.2 Боли в суставах	0 - нет жалоб 1 - единичные в течение жизни 2 - несколько раз в год 3 - ежемесячно и чаще	1
	1.3 Чувство недостатка воздуха	0 - нет жалоб 1 - единичные в течение жизни 2 - несколько раз в год 3 - ежемесячно и чаще	1
	1.4 Повышенная утомляемость	0 - нет жалоб 1 - единичные в течение жизни 2 - несколько раз в год 3 - ежемесячно и чаще	1
	1.5 Синячковость, носовые кровотечения, кровоточивость	0 - нет жалоб 1 - единичные в течение жизни 2 - несколько раз в год 3 - ежемесячно и чаще	1
2. Общий осмотр	2.1 Длина тела	0 - 4 коридор и ниже 1 - 5 коридор (75-90 центиль) 2 - 6 коридор (90-97 центиль) 3 - 7 коридор (> 97 центиля)	1
	2.2 Соотношение размаха рук к длине тела	0 – размах рук меньше длины 1 – равен длине 2 – 1-1,03 3 – > 1,03	1
	2.3 Грыжи, диастазы мышц	1 – диастаз прямых мышц живота, минимальная пупочная грыжа 2 – грыжа передней брюшной стенки 3 – 2 и более грыж	2
	2.4. Астеническое телосложение	0 – нормальное телосложение 1 – слабо выраженное 2 – средней выраженности 3 – значительно выражено	3
	2.5 Гипоплазия мускулатуры и/или жировой ткани	0 – нет 1 – слабо выражены 2 – средней выраженности 3 – значительно выражены	3
3. Кожа	3.1 Атрофические стрии и/или видимая сосудистая сеть	0 – нет 1 – слабо выражены	1

		2 – средней выраженности 3 – значительно выражены	
	3.2.Повышенная растяжимость кожи	0 – нет 1 – слабо выражена 2 – средней выраженности 3 – значительно выражена, более 3 см. на животе при стандартном усилии	1
	3.3 Экхимозы, положительная проба щипка	0 – отрицательная 1 – слабо выражены (1-3 петехии) 2 – положительная (более 3-х) 3 – выраженная (множественные петехии, экхимоз)	1
	3.4 Сухая морщинистая кожа	0 – нет 1 – слабо выражена 2 – средней выраженности 3 – значительно выражена	1
	3.5 Поперечные складки на животе	0 – нет 1 – 1 после сгибания туловища 2 – 2 после сгибания туловища 3 – 3 и более	1
4. Голов а	4.1 Долихоцефалия	0 – нет, цефалический индекс $> 0,75$ 1 – слабо выражена, цефалический индекс $0,7-0,75$ 2 – средне выражена; $0,65-0,7$ 3 – значительно выражена; $<0,65$	1
	4.2 Длинная или короткая шея	0 – нет 1 – слабо выражена 2 – средней выраженности 3 – значительно выражена	1
	4.3 Аномалии ушных раковин (низкое расположение, ассиметрия, неправильное развитие завитков; малые, приросшие мочки ушей; большие, маленькие, оттопыренные)	0 – нормальная форма 1 – 1 признак 2 – 2-3 признака 3 – > 3 признаков или значительная выраженность 2-3	1
	4.4 Высокое / готическое небо	0 – нет 1 – слабо выражено 2 – средней выраженности 3 – значительно выражено	1
5. Тулов ище	5.1 Деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная, уменьшение переднезаднего размера)	0 – нет 1 – 1 степени 2 – 2 степени 3 – 3 степени	3
	5.2 Сколиоз / сколиотическая осанка	0 – нет 1 – I степени по В.Д.Чаклину 2 – II степени по В.Д.Чаклину 3 – III-IV степени по В.Д.Чаклину	3
	5.3 Грудной кифоз	0 – нет 1 – 1 степени (легкий) 2 – 2 степени (средней степени) 3 – 3 и более степени	1

6. Лицо	6.1 Широко / близко расположенные глаза	0 – нет 1 – слабая выраженность 2 – средняя выраженность 3 – значительная выраженность	2
	6.2 Патология глаз (вывихи хрусталика, кератоконус, анизокория, голубые склеры, колобомы)	0 – нет 1 – 1 признак 2 – 2 признака 3 – 3 и более	2
	6.3 Скошенность подбородка	0 – нет 1 – слабая выраженность 2 – средняя выраженность 3 – значительная выраженность	1
7. Руки	7.1. Гипермобильность суставов (переразгибание в локтевых и лучезапястных суставах)	0 – нет 1 – локтевые 90-100°, лучезапястные 45-90° при сгибании и/или разгибании 2 - локтевые 100-110°, лучезапястные < 30-45° при сгибании и/или разгибании 3 - локтевые > 110°, лучезапястные складывание при сгибании и/или разгибании	3
	7.2. Длинные пальцы; положительный симптом большого пальца	0 – нормальная длина пальцев 1 – незначительное удлинение, пальцы смыкаются на запястье 2 – удлинение, пальцы на запястье перекрываются менее чем на 1 фалангу 3 – значительное удлинение, пальцы на запястье перекрываются на 1 фалангу, длина ладони > 0,1 длины тела	3
	7.3 Короткие / кривые мизинцы	0 – нет 1 – незначительное укорочение мизинцев (не достают до дистального межфалангового сустава 4 пальца) 2 – укорочение и незначительная клинодактилия 3 – значительное укорочение и выраженная клинодактилия, в том числе других пальцев	1
8. Ноги	8.1 Увеличение длины стопы, плоскостопие	0 – нет 1 – I степени, слабо выраженное 2 – II степени, компенсированное 3 – III и более степени, выраженное, длина стопы > 0,15 длины тела	2
	8.2 гипермобильность суставов (переразгибание коленных суставов, сгибание стопы 45°С)	0 – нет 1 – коленные 90-100°, голеностопные < 45-90° при разгибании 2 – коленные 100-110°, голеностопные 30-45° при разгибании 3 – коленные > 110°, голеностопные < 30°	2
	8.3 Сандалевидная щель	0 – нет 1 – I и II пальцы смыкаются 2 – I и II пальцы не смыкаются 3 – зазор более 10 мм	2