
Бекетова Г.В.¹, Мозговая Г.П.², Бездетко Н.В.³

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Национальный педагогический университет имени М.П. Драгоманова, Киев, Украина

³ Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Beketova G.¹, Mozgovaya G.², Bezdetko N.³

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² M. Dragomanov National Pedagogical University, Kyiv, Ukraine

³ Kharkov National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей и подростков: патогенетическая сущность, инновационные подходы к терапии. Взгляд педиатра, психолога и клинического фармаколога (клиническая лекция)*

Functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: pathogenetic nature, innovative approaches to therapy. Point of view of a pediatrician, a psychologist and a clinical pharmacologist (clinical lecture)

... У врача есть три средства в борьбе с болезнью – слово, растение, нож...

Авиценна, XI век

... Микстуры, порошки – к здоровью ложный путь. Природою лечись...

Авиценна, XI век

Резюме

В клинической лекции представлены современные данные, касающиеся функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей в соответствии с положениями Римских критериев IV (2016). Рассматривается их классификация, диагностические критерии, патогенетические механизмы формирования с точки зрения педиатра и клинического психолога, принципы терапии. Обосновано применение стандартизованного препарата растительного происхождения Гастритол.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, классификация, патогенез, диагностические критерии, терапия, Гастритол, дети.

* На правах рекламы.

Abstract

Clinical lecture presents modern data on functional gastrointestinal disorders in children in accordance with the provisions of the Roma criteria IV (2016). Their classification, diagnostic criteria, pathogenetic mechanisms of formation from the point of view of the pediatrician and clinical psychologist, principles of therapy are considered. The use of a standardized preparation of plant origin Gastritol is substantiated.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, classification, pathogenesis, diagnostic criteria, therapy, Gastritol, children.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) – одна из наиболее актуальных проблем современной детской гастроэнтерологии и область пересечения интересов практической и фундаментальной медицины, медицинской/педагогической психологии, клинической фармакологии [46]. Данная тенденция обусловлена высокой распространенностью ФГИР, достигающей 15–25% взрослого и до 60% детского населения развитых стран [31, 48], а также недостаточной изученностью основных патогенетических звеньев ее формирования у детей, отсутствием четких подходов к терапии, нарушением качества жизни пациентов и значительной вероятностью формирования социально значимой патологии в более старшем возрасте [47].

Согласно Римским критериям IV (2016), ФГИР – это «нарушения церебро-интестинального взаимодействия» (disorders of gut-brain interaction) [21, 23], что подтверждается результатами фундаментальных исследований в области нейрофизиологии о роли периферической и центральной нервной системы (ЦНС) в функционировании и регуляции моторики органов пищеварительного тракта (ПТ) [36]. В разделе Римских критериев IV (2016), касающихся детей, выделяют ФГИР у новорожденных и младенцев (G1–G7) [48], а также детей старшего возраста (H1–H3), представленных в соответствующей классификации.

Классификация ФГИР у новорожденных и детей грудного возраста:

- G1. Отрыжка у младенцев.
- G2. Синдром срыгивания.
- G3. Синдром циклической рвоты.
- G4. Колика новорожденных.
- G5. Функциональная диарея.
- G6. Детская дисхезия.
- G7. Функциональный запор.

Классификация ФГИР у детей старшего возраста:

- H1. Функциональные нарушения в виде тошноты и рвоты.
- H1a. Синдром циклической рвоты.
- H1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота.
- H1c. Синдром руминации.
- H1d. Аэрофагия.
- H2. Функциональная абдоминальная боль.
- H2a. Функциональная диспепсия (ФД).

- H2b. Синдром раздраженного кишечника (СРК).
- H2c. Абдоминальная мигрень.
- H2d. Функциональная абдоминальная боль, органоспецифическая.
- H3. Функциональные нарушения дефекации.
- H3a. Функциональный запор.
- H3b. Недержание кала [27, 18].

Как и прежде, в качестве базовой концепции развития ФГИР рассматривается биопсихосоциальная модель, основанная на предположении о мультифакториальности их генеза (рис. 1).

Известно, что в детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы оказывают большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы во многом определяют и предрасположенность к развитию ФГИР, включая нарушения моторики и чувствительности ПТ, альтерацию локальных иммунных свойств его слизистой оболочки и состава микробиома [20]. Именно в рамках этой модели формирования ФГИР центральное место занимает



Рис. 1. Биопсихосоциальная модель генеза ФГИР [24]

дисфункция оси «головной мозг – ПТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях (табл. 1, 2).

ФГИР не представляют непосредственной угрозы для жизни пациента, однако в значительной мере снижают качество его жизни на фоне четкой взаимосвязи между манифестацией и выраженностью симптоматики и психологической дезадаптацией [40, 47].

У пациентов с ФГИР в анамнезе имеют место элементы физического и/или сексуального насилия в детском и подростковом возрасте. Предполагают, что под влиянием стрессовых ситуаций и психических травм возникают эмоциональные реакции, проявляющиеся вегетативно-соматическими симптомами. У пациентов с ФГИР часто определяется высокий уровень невротизации, ипохондрических реакций, «сомато-вегетативных расстройств», депрессивно-тревожных состояний [40]. Известно, что тревога индуцируется стрессовым ответом, опосредованным в первую очередь через высвобождение кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) из гипоталамуса, что приводит к различным изменениям, включая моторику ПТ. Помимо этого, КРФ может влиять на центральную обработку ноцицептивных сигналов, участвуя в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности [38].

Большое внимание в генезе ФГИР уделяют состоянию микробиома ПТ. Предложена концепция существования оси «головной мозг – микробиом ПТ» (brain – gut microbiome), согласно которой его количественные и качественные сдвиги рассматриваются как инициирующий фактор в развитии симптоматики ФГИР [28]. В недавно проведенных

Таблица 1
Двунаправленная коммуникационная сеть

Ось «нейроэндокринная система – кишка»	Ось «кишка – нейроэндокринная система»
<ul style="list-style-type: none"> – Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядро таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) – Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути – Нейроэндокринная система кишечника – Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол) 	<ul style="list-style-type: none"> – Эпителиальные клетки – Гладкие мышечные волокна – Интерстициальные клетки Кахаля – Энтерохромаффинные клетки (серотонин 5-HT, семейство хромогранinov) – Иммунные клетки – Микробиота

Таблица 2
Нарушение функционирования оси «головной мозг – кишка»

Кортикотропин-релизинг-фактор (CRF)	Активация энтеральной нервной системы	Изменение микробиоты
Активирует CRF-1 рецепторы → усиление моторики при стрессе Провоспалительная активность → увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 Усиление ответа на эндотоксины Повышение уровня кортизола и адреналина Повышение чувствительности кишечных нервов	Избыточное высвобождение нейротрансмиттеров → нарушение перистальтики Повышенная дегрануляция тучных клеток → нарушение серотонинового сигнального каскада Дисбаланс синтеза провоспалительных и воспалительных медиаторов Повышение проницаемости кишечного барьера	Нарушение местного иммунитета Экспрессия синтеза нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, гистамин, ацетилхолин, мелатонин и др.) Нарушение слизистого барьера и микробной биопленки Модуляция кишечной чувствительности афферентных волокон

молекулярно-генетических исследованиях кишечного микробиома установлено, что, например, у пациентов с СРК его состав отличается от такового у лиц контрольной группы и зависит от превалирующего симптома [17, 21]. Такие изменения кишечного микробиома могут привести к повышенной пролиферации отдельных видов микроорганизмов, обладающих газопродуцирующими свойствами, что, в свою очередь, может способствовать развитию симптомов болезни [29, 30, 41]. Эти данные косвенно подтверждаются терапевтическим эффектом пробиотиков, а также успешностью схем терапии СРК, в которые включены антибиотики (рифаксимин). Однако к настоящему времени их доказательная база недостаточна [37].

В мире продолжается изучение ФГИР не только с медицинской, но и психологической точки зрения. В этом плане ФГИР рассматривают как функциональные психосоматические расстройства (ФПСР), в происхождении и течении которых ведущая роль принадлежит воздействию психотравмирующих факторов. В соответствии с положениями современных гомеостатических концепций, особая роль в развитии ФГИР принадлежит патологии раннего детского возраста. Доказано, что функционирование человеческой психики базируется на развитии и возможных нарушениях межличностных связей. Поэтому чаще всего ближайшее окружение ребенка (психосоматогенная семья) является источником его психической травматизации, приводящей к формированию ФПСР, с нарушением социальных отношений и, как следствие, напряжением/дисбалансом в многоуровневой системе социума. Социальный дисбаланс (определенный «стереотип поведения»), при сохранении психологической травматизации может трансформироваться сначала в обратимые нарушения, которые проявляются органичными неврозами или другими соматоформными расстройствами (ФГИР), а в дальнейшем стать основой такой тяжелой социально значимой психосоматической патологии (ПСР), как язвенная болезнь, сахарный диабет и др. [16].

Нейрофизиологической основой «стереотипов поведения» является интегральная способность ребенка приобретать, хранить, воспроизводить собственный опыт, опосредовать свои отношения с окружающим миром благодаря памяти. В соответствии с современными представлениями нейрофизиологии и нейробиохимии формирование памяти осуществляется через модуляцию активности электрического возбуждения соответствующих нейронов (кратковременная память), а при более длительных влияниях – уже на биохимическом уровне в РНК и ДНК (долговременная память).

Формирование долговременной памяти – это переход информации из лабильной кратковременной в стабильную долговременную память, сохраняющуюся дни, месяцы, годы, а иногда всю жизнь [2, 6, 32]. Ключевая роль в молекулярных механизмах ее формирования принадлежит активации соответствующих генов и синтезу белков *de novo*, участвующих в модификации существующих и/или образовании новых синаптических связей [34].

Процесс запоминания всегда проходит в два этапа: через кратковременную и долговременную память. Важно понимать, что между ними имеются не только функциональные, но и структурные различия. Они

реализуются разными частями мозга: кратковременная – в гиппокампе, а долговременная – в коре головного мозга, обеспечивающей высшие когнитивные функции. Переход (консолидация) кратковременной памяти в долговременную обусловлен как химическими, так и структурными изменениями в соответствующих участках ЦНС (синтез белков в клетках головного мозга для облегчения передачи импульсов по синаптическим структурам) под контролем генетического аппарата [32, 33].

Нейрофизиологическими исследованиями подтверждено, что повторение в уме одной и той же информации ускоряет и усиливает степень перехода кратковременной памяти в долговременную. Мозг имеет естественную способность к повторению вновь полученной информации. Это объясняет возможность ребенка быстрее вспомнить небольшой объем глубоко изученной информации, чем большой объем, изученный поверхностно. То же касается и более быстрой консолидации памяти у отдохнувшего человека, чем у уставшего. При этом во время процесса консолидации новая память систематизируется.

Рассмотренные процессы стереотипны для всех изменений в организме человека, включая и формирование ФГИР. Важно подчеркнуть, что качество и характер запоминаемой информации в большой степени зависит от уровня возбуждения ЦНС и повторяемости контакта с раздражителем (повторение – мать учения). Так, например, ребенок растет в семье, где ему уделяют недостаточно внимания, где полноценно питаются только один раз в день, а остальные приемы пищи – это перекусы всухомятку, часто в состоянии стресса. Ребенок привыкает, что на него кричат, выясняют за столом отношения, применяют телесные наказания. Это вызывает у него негативные и сильные эмоции, которые, как известно, являются фактором, подкрепляющим формирование долговременной памяти. Повторение такой ситуации изо дня в день, в течение длительного времени (недели, месяцы, годы) формирует у ребенка определенный стереотип поведения, приводящий в последующем к развитию у него ФПСР, в том числе и ФГИР.

Для понимания сути ФГИР врач должен знать, что каждый элемент информации в человеческом мозге кодируется путем формирования соответствующей ему сети нейронов. Для обозначения такой сети даже введен специальный термин – ког (элемент когнитивного опыта). Ког – это распределенная сеть нейронов, связанная единым когнитивным опытом, и он же является элементом опыта/знания, сохраненный в долговременной памяти. Каждый нейрон или группа нейронов могут участвовать одновременно в нескольких когах, за счет чего происходит сцепление и взаимодействие различных элементов опыта. Полный набор всех когов и их связей в ЦНС называется когнитомом, который соответствует полному объему памяти данного индивида [16].

Врач также должен знать о свойстве памяти перезаписывать ее содержание при каждом воспоминании или обращении к тому или иному действию. Реконсолидация (перезапись) памяти происходит как во время неосознаваемых (сон), так и осознаваемых воспоминаний. Это свойство памяти можно использовать в терапевтических целях, в частности, для эффективного лечения (перепрограммирования) детей с ФГИР и предупреждения трансформации функциональных нарушений в хроническую органическую патологию.

NB! На заметку практическому врачу. Наш разум через память способен вступать в информационно-каузальные взаимодействия, опосредующие отношения организма с проблемной средой. И каждая реактивация памяти есть ее активная перезапись [33]. Поэтому врач, прежде всего, должен модифицировать условия, в которых возникли ФГИР, начиная с образа жизни (изменение «стереотипов поведения», которые касаются питания, отдыха, сна, отношений с ближайшим окружением). При этом важно понимать, что менять надо образ жизни не только пациента, но и его ближайшего окружения.

В последующем консолидация этой информации может закрепляться соответствующей медикаментозной терапией, которая, влияя на биохимические механизмы этого процесса через адренергическую/серотонинергическую/дофаминергическую нейротрансмиссию помогает перепрограммировать организм на физиологический стереотип его функционирования, восстанавливая здоровье.

Напомним, что чрезмерная активность норадренергической системы играет ведущую роль в развитии синдрома паники, сопровождающегося чувством непреодолимого ужаса. Дисбаланс дофаминергических структур лежит в основе формирования депрессии, а пациенты с дефицитом серотонина склонны к бурным эмоциям, импульсивности в поведении на фоне тревожности и агрессивности.

Таким образом, при ФГИР события, происходящие в организме, подчиняются не линейной, а круговой причинности, и одновременное воздействие на оба системных параметра (соматический и психический) позволяет добиться наиболее полного исцеления.

Диагностические критерии функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) (E1a):

- билиарная боль в соединении с нормальными показателями печеночных ферментов, конъюгированного билирубина, амилазы/липазы;
- при гипокинетическом типе возможен умеренно выраженный биохимический синдром холестаза (повышение уровня холестерина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина за счет прямой фракции);
- дисфункция ЖП по результатам УЗИ.

Диагностические критерии функционального билиарного расстройства сфинктера Одди (СО) (E1b) (табл. 3).

- типичная билиарная боль в сочетании с нормальными показателями уровня амилазы/липазы;
- возможно повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, прямой фракции билирубина, по времени связанных с приступами боли;
- УЗИ: расширение общего желчного протока после проведения стимулированного жирной едой теста, как признака дисфункции СО (гипертонус).

Диагностические критерии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди (E2):

- эпигастральная боль в сочетании с повышением уровня амилазы/липазы сыворотки крови;
- возможны признаки биохимических проявлений синдрома холестаза.

Таблица 3

Критерии диагностики функционального расстройства сфинктера Одди

ФРБС	ФРПС
Основные критерии	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Типичная билиарная боль; 2. Отсутствие камней желчных протоков или других структурных нарушений; 3. Повышение печеночных ферментов или расширенный желчный проток более 0,6 см (одно из двух, но не оба вместе) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Задокументированные повторные эпизоды атак (обострений) панкреатита (типичной боли с повышенной амилазой или липазой >3 раза выше нормы и/или визуальные доказательства острого панкреатита (КТ, МРТ); 2. Исключение других этиологий панкреатита; 3. Отсутствие изменений поджелудочной железы (нормальные размеры поджелудочной железы и вирсунгова протока), микрохолелитиаза при эндоскопическом ультразвуковом исследовании (ЭУЗИ); 4. Повышенное давление панкреатического СО при манометрии
Поддерживающие критерии	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Нормальные показатели амилазы/липазы; 2. Повышение уровня давления в СО при манометрии; 3. Гепатобилиарная сцинтиграфия (нормальные показатели (ФВЖП); 4. Холецистэктомия в анамнезе 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нормальные показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП (но могут быть повышены при сопутствующей патологии печени); 2. Повышение амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с двумя эпизодами болей; 3. Гепатобилиарная сцинтиграфия (нормальные показатели ФВЖП); 4. Холецистэктомия в анамнезе

Отличия Римских критериев IV (2016) от Римских критериев III (2006) представлены в табл. 4.

Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (H2b):

- рецидивирующая абдоминальная боль, как минимум 1 день в неделю, за последние 3 месяца, связанная с 2 или больше из ниже перечисленных признаков:
 1. Дефекацией;
 2. Изменением частоты стула;
 3. Изменением формы стула.

Критерии диагностики клинических вариантов СРК представлены в табл. 5.

Таблица 4

Отличия Римских критериев IV (2016 г.) от Римских критериев III (2006 г.)

2016	2006
<ol style="list-style-type: none"> 1. Обязательным теперь является наличие повышения печеночных трансаминаз или расширения желчного протока; 2. Нормальные значения амилазы/липазы перенесены в поддерживающие критерии (может быть их повышение на фоне приступа боли); 3. Добавлено – повышение давления в СО по данным манометрии – поскольку в клинических исследованиях было показано, что наличие данного фактора может быть предиктором позитивного ответа на сфинктеротомию; 4. Включена гепатобилиарная сцинтиграфия, но ценность ее обсуждается 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обязательным теперь является наличие задокументированных атак панкреатита; 2. Повышение амилазы/липазы более 3N

Таблица 5
Критерии диагностики клинических вариантов синдрома раздраженной кишки

Преобладающая форма стула по Бристольской шкале формы кала в дни с по меньшей мере однократным ненормальным опорожнением кишечника		
СРК с преобладанием запора	≥25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≤25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием запора (тип 1, 2)
СРК с преобладанием диареи	≥25% испражнений 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале и ≤25% испражнений 1-го или 2-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием диареи (тип 6, 7)
Смешанный СРК	≥25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≥25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула по типу запора и диареи
Неклассифицируемый СРК	Пациенты, отвечающие диагностическим критериям СРК, но патологическая консистенция кала не соответствует критериям 1-го, 2-го, 3-го субтипов	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о частой смене формы кала

Клинические проявления СРК:

- абдоминальная боль (вариабельность интенсивности, отсутствие постоянной локализации, рецидивирующий характер, сочетание с метеоризмом и флатуленцией, снижение интенсивности после дефекации и отхождения газов);
- метеоризм (не выраженный в утренние часы, нарастает в течение дня, преимущественно в нижних отделах живота, непостоянный, связанный с погрешностями в диете);
- чередование диареи и запоров с преобладанием одного из симптомов;
- особенности диареи (отсутствие полифекалии, жидкий стул 2–4 раза только в утреннее время, после завтрака, на фоне психотравмирующей ситуации, императивные позывы, чувство неполного опорожнения).

Дополнительные диагностические критерии СРК:

- полиморфизм жалоб и признаки функциональных нарушений со стороны других органов;
- несоответствие между длительностью заболевания, разнообразием жалоб и удовлетворительным внешним видом и физическим развитием пациента;
- отсутствие прогрессирования клинических симптомов;
- отсутствие клинических проявлений в ночное время;
- связь с психотравмирующей ситуацией.

Важно отметить, что в соответствии с современными представлениями основные виды функциональных расстройств кишечника (СРК, функциональный запор, функциональная диарея) представляют собой единый континуум с возможной трансформацией одного вида

органические азотсодержащие соединения с высокой разнонаправленной физиологической активностью), гликозидов (органические соединения с углеводным и неуглеводным компонентами – стероидный спирт или фенол), кумаринов (природные спазмолитики и сосудорасширяющие средства), эфирных масел (с успокаивающим, спазмолитическим, антисептическим и противовоспалительным действиями), витаминов и микроэлементов (регулируют обмен веществ, повышают иммунитет) [14, 15].

Безусловными преимуществами растительных препаратов являются:

- многокомпонентность составов, усиливающих лечебный эффект за счет синергизма;
- поливалентность и разносторонняя направленность действия БАВ, входящих в состав одного и того же растения;
- длительное сохранение результатов воздействия после прекращения приема;
- возможность комбинирования со многими химиосинтетическими препаратами;
- простота и удобство использования жидких лекарственных форм, а также возможность их индивидуального дозирования;
- экономическая (ценовая) доступность.

Несмотря на тот факт, что лекарственные средства из растений составляют свыше 30% всех медицинских препаратов, выпускаемых в мире, а среди препаратов, применяющихся при болезнях ПТ – свыше 70%, у ряда врачей есть определенный скептицизм в отношении фитотерапии. Основные сомнения относительно эффективности фитопрепаратов касаются стабильности качественного и количественного состава БАВ, входящих в совокупность растительных компонентов, возможности их стандартизации. Важным также является вопрос: насколько изучены компоненты комплексного фитопрепарата, имеются ли научные доказательства его эффективности и безопасности.

В свете вышесказанного рассмотрим препарат Гастритол и его возможности при ФГИР. В состав препарата Гастритол входят 7 видов лекарственного растительного сырья, БАВ которых способны оказывать фармакологическое воздействие на ключевые патогенетические механизмы и основные клинические симптомы ФГИР (табл. 6).

На ведущее звено развития ФГИР (дисфункция оси «головной мозг – ПТ»), тревожно-депрессивное состояние, влияют компоненты экстракта зверобоя гиперин и гиперфорин [19]. Они ингибируют обратный синапсосомальный захват серотонина, норадреналина и допамина, нормализуют содержание этих медиаторов в ЦНС. В состав зверобоя входит также аментофлавоноид, воздействующий на ГАМК-рецепторы. Механизм действия зверобоя на ЦНС глубоко изучен в эксперименте, а клиническая эффективность при депрессивных и соматоформных расстройствах подтверждена большим количеством клинических испытаний и результатами нескольких метаанализов. По данным Кокрейновского обзора 29 исследований, в которых участвовали 5489 пациентов, при легкой и умеренной депрессии препараты зверобоя оказались не менее эффективными, чем синтетические антидепрессанты, и при этом вызывали меньше побочных эффектов [6, 13, 44].

Таблица 6
Фармакологическая активность компонентов препарата Гастритол

Действия	Лапчатка гусиная	Кардобе- недикт	Зверо- бой	По- лынь	Ромаш- ка	Солод- ка	Дя- гель
Нормализация перистальтики	+	+	+	+			
Обезболивающее	+		+		+		+
Противовоспалительное	+		+		+	+	
Бактерицидное	+		+	+		+	
Спазмолитическое	+		+		+		+
Ветрогонное		+		+	+		+
Желчегонное		+		+			+
Ульцеропротекторное			+		+	+	
Секретолитическое		+		+			
Вязущее	+						
Антиаллергическое					+		
Седативное					+		
Антидепрессивное		+	+	+			
Вегетостабилизирующее		+	+		+		
Кислотонормализующее		+	+	+	+	+	
Сахароснижающее			+	+			

Благоприятное действие на нервную систему оказывают также БАВ, входящие в состав полыни, ромашки, кардобенедикта [39]. Чай с ромашкой в качестве успокаивающего средства издавна применяется в народной медицине. В современной фармакологии седативное действие этого растения подтверждено экспериментально. Установлено, что флавоноид апигенин, входящий в состав аптечной ромашки, является агонистом GABAA-рецепторов – основных тормозных рецепторов в ЦНС. Апигенин взаимодействует с GABAA-рецепторами в тех же сайтах, что и бензодиазепины – одни из наиболее часто используемых синтетических транквилизаторов. В результате взаимодействия апигенина с GABAA-рецепторами увеличивается тормозной постсинаптический потенциал и снижается возбудимость нейронов. Благодаря этому, апигенин, подобно бензодиазепинам оказывает седативный, снотворный и анксиолитический (противотревожный) эффект. Эфирные масла из цветов ромашки содержат в своем составе изовалерьяновую кислоту, седативные и вегетостабилизирующие свойства, которые хорошо известны и давно применяются в медицине [8, 25]. Аналогичное действие на тормозные GABAA-рецепторы оказывают и флавоноиды динатин, скрофулеин и гиспидулин, выделенные из полыни [8], входящей в состав препарата Гастритол.

Флавоноиды зверобоя, лапчатки, солодки и ромашки обладают выраженным спазмолитическим действием, нормализуют перистальтику ПТ. Гликозиды, входящие в состав ромашки, обладают М-холинолитическими свойствами, флавоноид апигенин и терпеном бисаболол (компонент эфирного масла) обладают активностью, схожей с папаверином [Ковалев В.Н. с соавт., 2000; Кисличенко с соавт., 2015].

Горечи, содержащиеся в полыни и кардобенедикте, стимулируют секрецию желез желудка и кишечника, желчеобразовательную функцию печени и работу поджелудочной железы [45]. Сесквитерпеноиды

полыни обладают выраженной способностью восстанавливать тонус ЖП, особенно при его гипотонии.

Антисептический и противовоспалительный эффект разной степени выраженности присущ большинству видов растительного сырья, входящих в состав препарата Гастритол за счет содержащихся в них эфирных масел. Способность экстракта ромашки угнетать циклооксигеназу и липоксигеназу и таким образом тормозить синтез простагландинов и лейкотриенов, которые, как известно, индуцируют воспалительный процесс, убедительно доказана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Азулены, содержащиеся в экстрактах ромашки (хамазулен, прохамазулен, гвайазулен), влияют на гипофиз и надпочечники, увеличивая высвобождение кортизона (стресс-лимитирующее действие) и уменьшая высвобождение гистамина (противоаллергический эффект). Все флавоноиды также являются мощными антиоксидантами [1, 26, 35].

В опытах *in vitro* показано, что экстракт ромашки подавляет рост *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus* группы В, а также обладает бактерицидным эффектом в отношении *Bacillus megatherium* и *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Антибактериальная активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и ряда других микроорганизмов установлена у терпенов полыни, а в отношении *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus ssp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Shigella sonnei* подтверждена для кардобенедикта [39, 45].

Таким образом, комплекс БАВ из разных видов растительного сырья позволяет соединить в одном препарате несколько взаимодополняющих фармакологических эффектов: антидепрессивный, седативный, вегетостабилизирующий, спазмолитический, прокинетический, желчегонный, ветрогонный, противовоспалительный, антисептический, и противобололевой. Все виды растительного сырья, входящие в состав препарата, давно применяются в медицине, фармакологические свойства каждого из его компонентов хорошо изучены. Разработаны и внесены в Государственную фармакопею Украины также методы их стандартизации, а Гастритол, как стандартизированный растительный препарат, внесен в Национальный учебник по фармакогнозии.

Качество растительного сырья для производства препарата Гастритол регламентируется соответствующими нормативными положениями Государственной фармакопеи Украины и ведущих стран мира, а качество технологии производства препарата подтверждено сертификатом GMP [11].

Эффективность и безопасность препарата Гастритол в терапии ФГИР подтверждена в 16 клинических исследованиях, проведенных в том числе и в педиатрии [3, 5]. У детей с функциональными диспепсиями показано положительное влияние Гастритола на психоэмоциональный статус [9]. В специально проведенном исследовании было подтверждено, что этанол, используемый в качестве экстрагента БАВ в составе препарата, является совершенно безопасным: его разовая доза содержит такое незначительное количество этанола, что уже через 5 минут после приема он не определяется в слюне, а в сыворотке крови полностью отсутствует [10].

Все вышеперечисленное позволяет рассматривать препарат Гастритол как стандартизованный растительный ЛП с подтвержденной клинической эффективностью и безопасностью. Фармакологические свойства Гастритола являются основанием для применения его у детей с ФГИР и имеющийся клинический опыт подтверждает целесообразность этого применения.

Таким образом, профилактика и лечение ФГИР являются актуальной проблемой педиатрии, которая требует мультидисциплинарного комплексного подхода с использованием коррекции психологического статуса пациента, модификации его образа жизни и питания, а также использования растительных стандартизованных лекарственных средств с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности для восстановления физиологического стереотипа функционирования организма и достижения полного выздоровления.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Azarova O.V., Galaktionova L.P. (2012) Flavonoidi – mehanizm protivovospalitel'nogo deistviya [Flavonoids – the anti-inflammatory mechanism of action]. *Himiya rastitel'nogo sir'ya*, no 4, pp. 61–78.
2. Anohin K.V. *Vozmozhnosti nashei pamyati bezgranichni* [The possibilities of our memory are endless]. Available at: <http://www.aif.ru/health/life/17644>
3. Belousov Yu.V., Ganzii E.B. (2013) Gastritol v korrektsii klinicheskikh proyavlenii i narushenii zheludochnoi sekretsii pri funktsional'noi dispepsii u detei [Gastritol in the correction of clinical manifestations and disorders of gastric secretion in functional dyspepsia in children]. *Zdorov'e rebenka*, no 1 (44), pp. 40–43.
4. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepahin V.K. (2009) *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. M.: Meditsina, 286 p.
5. Boyarskaya L.N., Ivanova A.E., Dmitryakova G.N. (2012) Klinicheskaya effektivnost' fitopreparata «Gastritol» v kompleksnoi terapii detei i podrostkov s gastroezofageal'noi refluksnoi bolezn'yu [Clinical efficacy of phytopreparation “Gastritol” in the complex therapy of children and adolescents with gastroesophageal reflux disease]. *Zaporozh. med. zhurn.*, no 3 (72), pp. 19–23.
6. Drobizhev M.Yu., Sirkin A.L., Poltavskaya M.G. (2002) *Gelarium Giperikum pri lechenii depressii v obschesomaticheskoi seti* [Gelarium Hypericum in the treatment of depression in the General somatic network]. *Consilium Medicum. Media Medika*, vol. 4, no 5.
7. Abdueva F.M., Bichkova O.Yu., Bondarenko I.O. (2011) *Klinichna farmakologiya* [Clinical pharmacology]. H.: HNU imeni V. N. Karazina, 405 p.
8. Kochikyan A.T., Revazova L.V., Topchyan A.V. (2011) Klassifikatsiya rastitel'nih neiroprotektorov [Classification of plant neuroprotectors]. *Meditsinskaya nauka Armenii*, no 4, pp. 2–24.
9. Nagorna N.V., Bordyugova O.V., Chetverik N.O. (2012) Dosvid vikoristannya fitopreparatu Gastritol dlya korektsii porushen' motoriki zhovchnih shlyahiv u ditei [Experience in the use of Gastritol phytopreparation for correction of motility disorders of the biliary tract in children]. *Zdorov'e rebenka*, no 6 (41), pp. 40–43.
10. Nagorna N.V., Bordyugova O.V., Dubova G.V. (2008) Porushennya psihoemotsiinogo stanu u ditei z funktsional'noyu dispepsieyu ta iogo korektsiya preparatom „Gastritol” [The psycho-emotional disturbance in children with functional dyspepsia and correction preparation “Gastritol”]. *Mizhnarodnii visnik meditsini*, vol. 1, no 1–2, pp. 1–6.

11. Smirnov V., Samilina I., Pyatigorskaya N. (2013) *Pravila organizatsii proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennih sredstv* [Rules of organization of production and quality control of medicines]. SPb: Spetslit, 367 p.
12. Spravochnik lekarstvennih sredstv Kompendium on line Available at: <https://compendium.com.ua/>
13. Ushkalova A.V., Illarionova T.S. (2007) Effektivnost' i bezopasnost' antidepressivnih i sedativnih sredstv rastitel'nogo proishozhdeniya [Efficacy and safety of antidepressants and sedatives of plant origin]. *Farmateka*, no 20, pp. 10–14.
14. Koval'ov V.M., Pavlii O.I., Isakova T.I. (2000) *Farmakognoziya z osnovami biohimii roslin* [Pharmacognosy with basics of biochemistry of plants]. Harkiv: Prapor, 704 p.
15. Kislichenko V.S., Zhuravel' I.O., Marchishin S.M. (2015) *Farmakognoziya: bazovii pidruch. dlya stud. visch. farmats. navch. zakl. (farmats. f-tiv) IV rivnya akreditatsii* [Pharmacognosy: a basic textbook for stud. high. farmats. studies'. zakl. (farmats. f-TV) IV level of accreditation]. H.: NFaU; Zoloti storinki, 736 p.
16. Anokhin AP, Golosheykin S, Grant JD, Heath AC. (2010) Developmental and genetic influences on prefrontal function in adolescents: A longitudinal twin study of WCST performance. *Neurosci Lett.*, 472:119–122.
17. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O., Chang Y.H., Packey CD., Sartor R.B., Ringel Y. (2011) Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 301:G799–G807.
18. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. (2016) Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*, 150(6):1420–9.
19. Chatterjee S., Bhattacharya S., Wonnemann M. (1998) Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci.*, vol. 63(6), pp. 499–510.
20. De Palma G., Collins S.M., Bercik P. (2014) The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes*, 5(3):419–29.
21. Dear K.L., Elia M., Hunter J.O. (2005) Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? *Dig Dis Sci*, 50:758–66.
22. Drossman D.A. (2016) Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, 150:1262–79.
23. Drossman D.A., Hasler W.L. (2016) Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150(6):1257–61.
24. Engel G.L. (1980) The clinical application of the Biopsychosocial model. *Am J Psychiatr.*, 137:535–44.
25. Hanrahan J.R., Chebib M., Johnston G. (2011) Flavonoid modulation of GABA-A receptors. *British Journal of Pharmacology*, vol. 163(2), pp. 234–245.
26. Heim K.C., Tagliaferro A., Bobilya D.J. (2002) Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*, vol. 13(10), pp. 572–584.
27. Hyams JS1, Di Lorenzo C2, Saps M. (2016) Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*, Feb 15. pii: S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
28. Krogius-Kurikka L., Lyra A., Malinen E., Aarnikunnas J., Tuimala J., Paulin L., Mäkiyuokko H., Kajander K., Palva A. (2009) Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol.*, 9:95.
29. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. (2016) Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 150(6):1393–407.
30. Lee Y.J., Park K.S. (2014) Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol.*, 20(10):2456–69.
31. Lewis M.L., Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A. (2016) Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J Pediatr.*, May 4. pii: S0022-3476(16)30056-7. [Epub ahead of print].

32. McGaugh J.L. (2000) Memory – a century of consolidation. *Science*, 287 (5451), pp. 248–251.
33. McGaugh J.L. (2002) Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends in neurosciences*, 25 (9), pp. 456–461.
34. Milner B. (1998) In: The History of Neuroscience in Autobiography. Squire LR, editor. *Academic Press*, San Diego, vol. 2, pp. 276–305.
35. Paun G., Neagu E., Albu C. (2015) Inhibitory potential of some Romanian medicinal plants against enzymes linked to neurodegenerative diseases and their antioxidant activity. *Pharmacogn. Mag.*, vol. 11 (Suppl. 1), pp. S110–116.
36. Pasricha P.J. (2011) Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. *Gastroenterology*, 140:1126–8.
37. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. (2016) Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil.*, 28(9):1382–90.
38. Rosen J.M., Cocjin J.T., Schurman J.V., Colombo J.M., Friesen C.A. (2014) Visceral hypersensitivity and electromechanical dysfunction as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 5(3):122–38.
39. Singh O., Khanam Z., Misra N. (2011) Chamomile (*Matricaria chamomilla*): An overview. *Pharmacognosy Reviews*, vol. 5(9), pp. 82–95.
40. Schurman J.V., Danda C.E., Friesen C.A., Hyman P.E., Simon S.D., Cocjin J.T. (2008) Variations in psychological profile among children with recurrent abdominal pain. *J Clin Psychol Med Settings*, 15:241–51.
41. Simren M., Barbara G., Flint H., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G. (2013) Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation working team report. *Gut*, 62:159–76.
42. Spiegel B.M., Bolus R., Agarwal N., Sayuk G., Harris L.A., Lucak S., Esrailian E., Chey W.D., Lembo A., Karsan H., Tillisch K., Talley J., Chang L. (2010) Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(10):1275–91.
43. Linde K., Berner M., Kriston L. (2009) St. John's wort for treating depression. *Cochrane Summaries*, October, no 7.
44. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. (2016) Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 150(6):1380–92.
45. Szabó I., Pallag A., Blidar C. (2009) The Antimicrobial Activity of the *Cnicus benedictus* L. Extracts. *Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie*, vol. XVI, no 1, pp. 126–128.
46. Talley N.J. (2008) Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil*, May; 20 (Suppl. 1):121–9.
47. Varni J.W., Bendo C.B., Nurko S., Shulman R.J., Self M.M., Franciosi J.P., Saps M., Pohl J.F. (2015) Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Gastrointestinal Symptoms Module Testing Study Consortium. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr*, 166(1):85–90.
48. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. (2017) The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*, Mar; 20(1):1–13. doi: 10.5223/pghn.2017.20.1.1.