



Библиотека
врача-специалиста

Гастроэнтерология
Педиатрия

С.В. Бельмер
А.И. Хавкин
Д.В. Печкуров

Функциональные нарушения органов пищеварения у детей

Принципы диагностики и лечения
(в свете Римских критериев IV)



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Для правильного понимания современной концепции функциональных расстройств органов пищеварения (ФРОП) в первую очередь важно проследить эволюцию представлений о них. До 1960-х гг. рецидивирующие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при которых не обнаруживалось органической причины, рассматривались как нервные расстройства. В частности широко известен такой термин, как «нервный желудок» [1]. Лишь с 1960-х гг. ученые разных стран, в том числе и отечественные, стали выделять и изучать различные формы ФРОП, однако подходы отечественных и зарубежных ученых при этом были различными [2, 3].

Бурное развитие отечественной педиатрии во второй половине XX в. и широкое внедрение в практику методов визуализации и оценки функционального состояния отделов пищеварительной системы дало основу для роста регистрируемой заболеваемости болезнями органов пищеварения. Причем в качестве первичных расценивались органические, прежде всего воспалительные, заболевания (холецистит, холангит, гастрит, дуоденит, колит), а в качестве вторичных по отношению к ним — моторные нарушения (дискинезии, дистонии, рефлюксы), поэтому неудивительно, что в структуре патологии пищеварительной системы у детей органические причины составляли 60–95% [4–7].

Диагноз функциональной патологии выставлялся только в том случае, когда инструментальные методы не выявляли органических изменений, единая классификация ФРОП отсутствовала, а предложения по классификации функционального расстройства желудка или дискинезии желчевыводящих путей в основном базировались на инструментальных критериях [8–10].

Уже к концу 1980-х гг. стало ясно, что инструментальные данные при постановке диагноза толковались расширительно и часто необоснован-

но воспринимались как императив к постановке диагноза органического заболевания. Так, достаточно длительно диагноз «гастрит» ставился по рентгенологическим данным, позже выяснилось, что у 2/3 больных с установленным рентгенологически диагнозом «гастрит» при биопсии слизистой оболочки отсутствовали воспалительные изменения [11, 12]. Даже эндоскопически нельзя достоверно оценить выраженность воспалительных изменений, поэтому современные Международные классификации гастрита, в частности Сиднейская, базируются на морфологических данных [13]. Еще более радикально изменилась трактовка эхографических и рентгенологических данных исследования желчевыведительной системы — при углубленном обследовании таких пациентов воспалительные изменения диагностируются не более чем в 1,0–1,5% случаев [14, 15]. Однако все эти факты не привели к изменению стандартов обследования и не отразились на статистике гастроэнтерологической патологии — до настоящего времени основным диагнозом, по данным Государственной статистической отчетности, как у детей, так и у взрослых является хронический гастрит/гастроудоденит.

Европейские и североамериканские гастроэнтерологи в основу диагностики ФРОП заложили клинические признаки. Широко известны в этом плане критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК), предложенные в 1978 г., так называемые критерии Маннинга [16]. Целью их создания было проведение предварительной клинической дифференциальной диагностики между функциональным и органическим поражением кишечника на основе объективизации жалоб пациентов, а побудительным мотивом — необходимость ограничения числа диагностических процедур при обследовании пациентов с рецидивирующими симптомами поражения кишечника [17].

На сегодняшний день основным согласительным документом на международном уровне являются так называемые Римские критерии (Римский консенсус). Первый вариант Римского консенсуса был представлен медицинскому сообществу в 1988 г., второй — в 1998 г. В 1997 г. в рамках подготовки Римского консенсуса II была создана педиатрическая рабочая группа, представившая в 1999 г. первый вариант критериев диагностики и лечения ФРОП у детей. В 2004 г. на XI Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва) было принято отечественное соглашение по классификации, критериям диагностики и принципов лечения ФРОП, основанное на материалах Римского консенсуса II [18].

Эта рабочая классификация ФРОП у детей (2004) включала 5 категорий нарушений.

1. Функциональные расстройства, проявляющиеся рвотой.
 - 1.1. Регургитация (срыгивания).
 - 1.2. Руминация.
 - 1.3. Циклическая (функциональная) рвота.
 - 1.4. Аэрофагия.
2. Функциональные расстройства, проявляющиеся абдоминальной болью.
 - 2.1. Функциональная диспепсия (ФД).
 - 2.2. Синдром раздраженной кишки.
 - 2.3. Функциональная абдоминальная боль (ФАБ), кишечная колика.
 - 2.4. Абдоминальная мигрень.
3. Функциональные расстройства дефекации.
 - 3.1. Функциональная диарея.
 - 3.2. Функциональный запор.
 - 3.3. Функциональная задержка стула.
 - 3.4. Функциональный энкопрез.
4. Функциональные расстройства билиарного тракта.
 - 4.1. Дисфункция (дискинезия) желчного пузыря и (или) (дистония) сфинктера Одди.
5. Сочетанные функциональные заболевания.

Согласно Римским критериям III (2006 г.), было выделено 28 форм ФРОП у взрослых и 17 — у детей (табл. 1).

Таблица 1

Разделы G и H классификации функциональных расстройств органов пищеварения (Римский консенсус III, 2006) [19]

G. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у новорожденных и детей раннего возраста
G1. Младенческие срыгивания
G2. Младенческий синдром руминации
G3. Синдром циклической рвоты
G4. Младенческие кишечные колики
G5. Функциональная диарея
G6. Младенческая дисхезия
G7. Функциональные запоры
H. Функциональные расстройства у детей и подростков
H1. Рвота и аэрофагия

Окончание табл. 1

H1a. Синдром руминации у подростков
H1b. Синдром циклической рвоты
H1c. Аэрофагия
H2. Абдоминальные боли
H2a. Функциональная диспепсия
H2b. Синдром раздраженного кишечника
H2c. Абдоминальная мигрень
H2d. Функциональная абдоминальная боль
H2d1. Синдром абдоминальной боли
H3. Запор и недержание
H3a. Функциональный запор
H3b. <i>Nonretentive fecal incontinence</i> — энкопрез

В настоящее время педиатры и детские гастроэнтерологи в нашей стране широко используют в работе именно эту редакцию Римских критериев. При этом следует отметить, что не все представленные варианты ФРОП имеют свое отражение в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

В связи с накопившимися за последнее десятилетие вопросами были разработаны **Римские критерии IV (2016)**.

Римские критерии в редакции 2016 г. являются результатом 10-летней работы более чем 120 экспертов многих стран мира. И хотя структура и основные положения новой и предыдущей классификаций сходны (в ней сохранились идентичные разделы G и H), имеется и ряд отличий, которые требуют рассмотрения, что будет предпринято в настоящем издании (табл. 2) [20].

Таблица 2

Разделы G и H классификации функциональных расстройств органов пищеварения (Римский консенсус IV, 2016) [20]

G. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей: новорожденные/младенцы
G1. Младенческие срыгивания (младенческая регургитация)
G2. Синдром руминации
G3. Синдром циклической рвоты
G4. Младенческие колики
G5. Функциональная диарея

Окончание табл. 2

G6. Младенческая дисхезия
G7. Функциональный запор
Н. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей: дети/подростки
H1. Функциональные тошнота и рвота
H1a. Синдром циклической рвоты
H1b. Функциональная тошнота и рвота
H1b1. Функциональная тошнота
H1b2. Функциональная рвота
H1c. Синдром руминации
H1d. Аэрофагия
H2. Функциональные расстройства, сопровождающиеся абдоминальной болью
H2a. Функциональная диспепсия
H2a1. Постпрандиальный дистресс-синдром
H2a2. Синдром эпигастральной боли
H2b. Синдром раздраженного кишечника
H2c. Абдоминальная мигрень
H2d. Функциональная абдоминальная боль — NOS
H3. Функциональные расстройства дефекации
H3a. Функциональный запор
H3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)

Сопоставление всех разделов классификаций ФРОП, предложенных в рамках Римских консенсусов III и IV, представлено в Приложении 1.

Согласно первому официальному определению ФРОП, сформулированному D.A. Drossman в 1994 г., они рассматривались как разнообразные комбинации гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений [21, 22]. Уязвимость такого определения ФРОП заключается в его зависимости от текущего уровня наших знаний и возможностей методов исследования, которые не позволяют выявить те или иные структурные нарушения, подвергая сомнению сам факт существования этой группы заболеваний.

Причина ФРОП кроется в нарушении регуляции, нервной и/или гуморальной. В качестве наиболее типичного примера такого состояния можно привести нарушения моторики ЖКТ у пациента с вегетативной дисфункцией. Психогенные расстройства моторики также реализуются через вегетативную нервную систему и также являются примером нарушенной регуляции.

К функциональным расстройствам можно относить также моторные нарушения органов пищеварения у больных с органическим поражением нервной системы, которые могут входить или не входить в структуру основного заболевания, например, при травмах или опухолях головного или спинного мозга и многих других состояниях. Другой вариант связан с эндокринными заболеваниями, например, дискинезии кишечника при нарушениях функции щитовидной железы. Во всех этих случаях нарушения моторики органов пищеварения не связаны с непосредственными структурными изменениями в органах пищеварения, но связаны с нарушением их регуляции. Выделять эти нарушения из структуры основного заболевания не всегда целесообразно, однако, подходя объективно, все это — тоже функциональные расстройства.

Психическое напряжение, утомление, стрессы и социальная дезадаптация способствуют нарушению нервной регуляции пищеварительного тракта, что выражается в изменении тонуса и моторики тех или иных отделов, а также в висцеральной гиперчувствительности [23]. Многочисленными работами показана высокая частота у пациентов с ФРОП психологических и личностных особенностей. Так, при ФД выявлена высокая частота гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и дуоденогастрального рефлюкса, нарушений желудочной аккомодации и антродуоденальной координации, изменения внутридуоденального давления [24, 25]. Пациенты с ФРОП имеют более низкий порог болевой чувствительности к баллонному раздуванию и к воздействию желудочного и кишечного содержимого [26–28].

У детей с ФРОП в 2/3 случаев выявляется повышенная личностная и реактивная тревожность, интровертивный тип личности. У младших школьников с ФД выявлены худшие условия проживания, более напряженные отношения с родителями, снижение успеваемости [29]. В большинстве случаев ФРОП неблагоприятные факторы сочетаются. Согласно проведенному Д.В. Печкуровым и соавт. (2007) комплексному обследованию детей с симптомокомплексом диспепсии, у 16,4% из них имеются секреторные нарушения, у 29,1% обнаруживается *H. pylori*, у 69,9% имеют место морфологические признаки воспалительных или дистрофических изменений слизистой желудка, у 18,9% — лямблиоз, у 43,9% — пищевая или лекарственная непереносимость, более четверти детей по несколько раз в год принимали нестероидные противовоспалительные препараты или антибиотики [30].

Учитывая такую высокую степень коморбидности, наиболее приемлемой на современном этапе представляется **биопсихосоциальная модель ФРОП**, согласно которой, **симптомы развиваются из-за комби-**

нации нескольких известных физиологических детерминант: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, изменение мукозального иммунитета и воспалительного потенциала, включающих изменения в бактериальной флоре, а также изменения регуляции оси центральная нервная система — энтеральная нервная система, как находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов [31].

Данная концепция позволяет рассматривать перечисленные выше инфекционные и неинфекционные факторы как коморбидные функциональным нарушениям, а не как исключающие их. Следовательно, важным компонентом лечения ФРОП будет выявление и устранение коморбидных состояний. Теперь перед врачом стоит сложная задача, как, избегая избыточного обследования, выявить, какие именно факторы участвовали в формировании ФРОП у данного пациента и устранить их. Очевидно, только такой подход может способствовать стойкому купированию симптомов и устранению полипрагмазии.

На основе данной концепции предлагается новое определение **ФРОП — устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающиеся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза в определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности.**

Принципиально новым в определении ФРОП является термин «мукозальный гомеостаз», под которым понимается структурно-функциональный комплекс слизистой оболочки, включающий эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения энтеральной нервной системы, слизь, пристеночную микрофлору.

В настоящее время слизистая оболочка ЖКТ рассматривается как иммунокомпетентный орган, участвующий в реакциях воспаления и иммунитета в ответ на стимулирующие воздействия экзогенной (микроорганизмы, аллергены, поллютанты) и эндогенной (цитокины и др.) природы путем стимуляции секреции цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота, эндотелинов, дефенсинов, экспрессии цитокиновых рецепторов [32].

Значительная доля иммунцитов находится на слизистой оболочке кишечника и связана с симбиотическими бактериями, которые обеспечивают важные модулирующие воздействия на иммунную систему [33]. В многочисленных работах показано, что пробиотические микроорганизмы подавляют воспалительные реакции, стимулируют регуляторные Т-клетки, меняют соотношение интерлейкин-10/12 (IL-10/IL-12), подавляют секрецию фактора некроза опухоли альфа [34, 35].

Энтеральная нервная система, по-видимому, является центральным звеном системы мукозального гомеостаза, обеспечивающим его формирование, опосредующим влияние центральной нервной системы на ЖКТ. Энтеральная нервная система имеет до миллиона нейронов различного типа в стенке ЖКТ, что определяет ее обширную регуляторную деятельность.

Наконец, семейная предрасположенность к ФРОП может реализовываться, в частности, через генетические факторы. В ряде исследований показаны генетически обусловленные особенности уровня интерлейкина-10, которые способны влиять на нервную чувствительность слизистой ЖКТ, ингибиторов обратного захвата серотонина, G-белка и α_2 -адренорецепторов, которые могли бы способствовать формированию ФРОП [36, 37]. Так, предполагается роль полиморфизма гена *GN-β3* в развитии ФД у больных с генотипом CC в 2 раза выше, чем при генотипах TT и TC [38].

Таким образом, сегодня ФРОП рассматриваются как результат сложного взаимодействия эндогенных, в том числе генетических, факторов и факторов внешней среды, в развитии которых важную роль играет состояние нервной системы, в том числе энтеральной, а также кишечной микрофлоры. Тем не менее, как и ранее, в обобщенном виде **ФРОП можно рассматривать как группу патологических состояний, обусловленных первичным нарушением регуляции моторики органов пищеварения. Другими словами, это нарушения функции органа, причины которых лежат вне пораженного органа и связаны с измененной регуляцией нарушенной функции.**

Несмотря на общее представление, закрепленное документально в Римском консенсусе, о ФРОП как о заболеваниях с благоприятным течением [19], практический опыт подсказывает, что длительное их течение может приводить к развитию серьезных структурных нарушений.

В научной литературе также имеются отдельные немногочисленные данные, указывающие на возможность трансформации функциональных нарушений, а также на возможность сочетания различных вариантов ФРОП. У 33,8–70,0% больных с ФД наблюдаются также симптомы ГЭР [39, 40]. Частота признаков СРК у больных ФД составляет 46% [41]. Интересно, что примерно в 40% случаев ФД или СРК в течение 12 лет происходит переключение симптомов с одного заболевания на другое [42].

В исследовании А.И. Хавкина и соавт. было показано, что тяжелые младенческие колики у детей первых месяцев жизни являются фактором риска развития синдрома ФАБ в возрасте 3–6 лет и в формиро-

вания СРК в возрасте старше 10 лет [43]. По данным С.В. Бельмера и соавт. (2014), из 120 находившихся под наблюдением детей с ГЭР функционального происхождения впоследствии у 24 детей (20%) в возрасте от 12 до 14 лет заболевание трансформировалось в гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. При этом полип кардии был диагностирован у 15 детей, а тонкокишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода — у 2 детей. Данная трансформация во всех случаях произошла на фоне длительного существования функционального ГЭР, и можно предположить, что своевременная диагностика и адекватная терапия позволят избежать развития серьезных осложнений [44].

Вместе с тем при исследовании цитокинов в желудочном соке у больных ФД со стажем патологии более 2 лет не выявлено нарастания или стойкого повышения интерлейкина-1, что противоречит гипотезе формирования хронического воспалительного заболевания на базе функционального расстройства [45].

Другое важное обстоятельство — при ФРОП практически всегда страдает весь ЖКТ, независимо от того, симптоматика какого его отдела преобладает. Так, при функциональном ГЭР можно выявить нарушения моторики толстой кишки и, наоборот, при СРК можно выявить дискинезию верхних отделов пищеварительного тракта [44].

Таким образом, ФРОП — сложная и многогранная проблема, требующая внимательного отношения и комплексного лечения.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Обязательным критерием всех форм ФРОП является отсутствие анатомических, метаболических и воспалительных изменений отделов ЖКТ, то есть органических причин, которыми можно было бы объяснить имеющуюся симптоматику. Вместе с тем с позиций биопсихосоциальной модели, в развитии функциональных расстройств признается роль нарушений мукозального гомеостаза, прежде всего воспалительного потенциала, и микробной контаминации [31].

Следующим важным критерием ФРОП является продолжительность персистирования или рецидивирования симптомов, которая, согласно решению Педиатрического комитета Римского консенсуса III, должна составлять не менее 2 мес. Обязательным условием постановки диагноза является соответствие формы функциональных расстройств и возраста пациента, применительно к ФРОП с абдоминальными болями этот возрастной диапазон от 4 до 18 лет.

Симптомы ФРОП могут сопровождаться и множественными жалобами со стороны других органов и систем (головные боли и боли другой локализации, головокружения, утомляемость и слабость, нарушения аппетита и сна, концентрации и памяти, раздражительность, потливость, похолодание конечностей, изменения артериального давления) при общем удовлетворительном соматическом состоянии. В исследованиях доказана корреляционная связь между рецидивирующими абдоминальными болями, с одной стороны, и головной болью, болью в спине, головокружениями — с другой стороны [46]. В целом для ФРОП характерно относительно благоприятное многолетнее течение без заметного прогрессирования.

Диагноз ФРОП ставится прежде всего на основании клинических данных (в том числе тщательно собранного анамнеза), вспомогательное значение, прежде всего дифференциально-диагностическое, имеют лабораторные и инструментальные методы. Детальное изучение двигательных нарушений в процессе диагностики ФРОП в широкой клинической практике представляется излишним.

Первоочередной задачей при постановке диагноза ФРОП является исключение органической патологии. Лишь после этого можно говорить о функциональном характере заболевания (табл. 3). Говоря о клинических и лабораторных симптомах, увеличивающих вероятность органической патологии, следует выделить так называемые симптомы тревоги, при наличии которых требуется более глубокое лабораторно-инструментальное обследование для выявления их причины.

Таблица 3

Особенности жалоб при функциональной и органической патологии желудочно-кишечного тракта

Признаки	Органическая патология ЖКТ	ФРОП
Длительность симптомов	Небольшая	Значительная
Выраженность жалоб	Постоянная	Изменчивая
Локализация болей	Ограниченная	Диффузная, изменчивая
Потеря массы тела	++	(+)
Связь жалоб со стрессом	—	+++
Жалобы нарушают ночной сон	++	(+)
Жалобы со стороны других отделов ЖКТ	+	+++
Болевые симптомы иной локализации	(+)	+++

К ним, согласно Римскому консенсусу III, относятся лихорадка, немотивированное похудание, дисфагия, рвота кровью, кровь в кале,

анемия, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов. В новейшей редакции 2016 г. перечень симптомов тревоги расширен (табл. 4).

Таблица 4

Симптомы тревоги при гастроинтестинальных симптомах, требующие углубленного обследования

Семейный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии или язвенной болезни
Устойчивая боль в правом верхнем или правом нижнем квадранте
Дисфагия, одинофагия
Постоянная рвота
Гастроинтестинальное кровотечение
Ночная диарея
Артрит
Параректальная боль
Необъяснимая потеря веса
Замедление линейного роста
Задержка пубертатного периода
Необъяснимая лихорадка

Обязательными диагностическими мероприятиями, которые позволяют исключить симптомы тревоги (воспалительные изменения, анемию), являются общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытую кровь. По показаниям при наличии симптомов тревоги и признаков поражения тех или иных отделов ЖКТ могут быть назначены эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ультразвуковое исследование, биохимические анализы крови (уровень печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, амилазы).

Так как ФРОП часто связаны с теми или иными нарушениями со стороны нервной системы, психической сферы, в комплекс обследования таких пациентов целесообразно включать консультации невропатолога, психолога, психотерапевта.

Исходя из представлений о патогенезе функциональных нарушений, **основными направлениями их лечения** являются следующие.

- Лечение причины, которая привела к их развитию. Коррекция психоневрологического статуса. Ликвидация провоцирующих факторов. Лечение сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение функциональных нарушений.

- Коррекция нарушенной моторики органов пищеварения.
 - Коррекция нарушений, вызванных нарушением моторики.
- Более детально принципы лечения ФРОП будут рассмотрены ниже.

Литература

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина: пер. с англ. — М., 2000.
2. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome // Q. J. Med. — 1962. — Vol. 31. — P. 307–322.
3. Коссюра М.Б. Болезни желудка у детей. — М.: Медицина, 1968.
4. Баранов А.А., Дзюбич Л.И., Домбровская В.А., Грехова И.П. Распространенность неинфекционных заболеваний органов пищеварения и перспективы развития гастроэнтерологической // Педиатрия. — 1972. — Т. 12. — С. 49–52.
5. Закомерный А.Г., Обрядов В.П., Муравьева В.Н. Клинические и морфо-функциональные особенности активно выявленной гастродуоденальной патологии у детей школьного возраста // Вопросы охраны материнства и детства. — 1987. — Т. 3. — С. 34–37.
6. Зелинский Б.И. Рентгенологическая диагностика сочетанных поражений органов пищеварения и желчевыделения при синдроме болей в животе у детей // Педиатрия. — 1981. — Т. 5. — С. 11–13.
7. Климанская Л.В., Давыдова В.П., Шамохина В.Н. Распространенность и структура заболеваний пищеварительной системы у детей в Ярославской области // Педиатрия. — 1980. — Т. 11. — С. 40–43.
8. Апостолов Б.Г., Новик А.В. Современные методы диагностики функционального расстройства желудка в детском возрасте // Вопросы охраны материнства и детства. — 1981. — Т. 27. — № 11. — С. 6–10.
9. Белоусов Ю.В. Информативность анамнестических, клинических и лабораторных показателей при функциональных заболеваниях желудка у детей // Вопросы охраны материнства и детства. — 1977. — Т. 21. — С. 25–30.
10. Мазурин А.В. Болезни органов пищеварения у детей: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1984.
11. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. — Л., 1991.
12. Хавкин А.И., Капустин А.В., Изачик Ю.А. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. — Алма-Ата: Правда, 1994. — 190 с.
13. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998.
14. Запруднов А.М., Мазурин А.В., Филин В.А. // Вопросы охраны материнства и детства. — 1977. — Т. 9. — С. 41–48.
15. Зернов Н.Г., Сашенкова Т.П., Бокштейн М.Е. Дискинезия желчного пузыря у детей // Педиатрия. — 1983. — Т. 10. — С. 45–47.
16. Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W.etal. Toward spositive diagnosis of the irritable bowel //Br. Med. J. — 1978. — Vol. 2. — P. 653–654.

17. Kruis W., Thieme C., Weinzierl M. et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 87. — P. 1–7.
18. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. — М., 2005. — 36 с.
19. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Ed.). Degnon Associates, Inc.; 3rd ed. — 2006. — 1048 p.
20. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 150, N 6. — P. 1257–1261.
21. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company. — Boston — N. Y. — Toronto — London, 1994. — 370 p.
22. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome II process // *Gut*. — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. 1–5.
23. Tack J., Talley N., Camitteri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1466–1479.
24. Белякова Т.Д., Эйберман А.С., Трифонов В.Д. Роль гипертензии в полости ДК для формирования патологии органов пищеварения // *Мат. VII Конгр. педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее»*. — М., 2002. — С. 36.
25. Солодовник А.Г. Особенности моторно-тонических нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите и гастродуодените у подростков // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 1998. — Т. 8, № 5. — 228 с.
26. George A.A., Tsuchiyose M., Dooley C.P. Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with nonulcer dyspepsia // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 101, N 1. — P. 3–6.
27. Parkman H.P. Alterations in visceral perception represent the primary pathophysiology in functional bowel disorders // *Pract. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 23, N 5. — P. 38–51.
28. Tack J., Bisschops R., Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127. — P. 1239–1255.
29. Печкуров Д.В., Пахомова И.А., Порецкова Г.Ю. Факторы риска функциональной диспепсии у детей младшего школьного возраста // *Практическая медицина*. — 2011. — Т. 1, № 48. — С. 96–100.
30. Печкуров Д.В., Щербаков П.Л., Каганова Т.И. Синдром диспепсии у детей. — М., 2007. — 143 с.
31. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
32. Маянский А.Н., Маянская И.В. Реактивность и медиаторные функции интестинальных эпителиоцитов в системе мукозального гомеостаза // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2004. — Т. 5. — С. 80–84.

33. Williams A.M., Probert C.S., Stepankova R. et al. Effects of microflora on the neonatal development of gut mucosal T-cells and myeloid cells in the mouse // Immun. — 2006. — Vol. 119. — P. 470–478.
34. Lamine F., Eutamene H., Fioramonti J. et al. Colonic responses to *Lactobacillus farciminis* treatment in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39. — P. 1250–1258.
35. Mccarthy J., O'Mahony L., O'Callaghan L. et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 975–980.
36. Camilleri M., Atanasova E., Carison P. et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 425–432.
37. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J. et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 829.
38. Holtmann G., Siffert W., Haag S. et al. G-protein beta3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 971–979.
39. Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // Neurogastroenterol. Motil. — 2009. — N 21. — P. 378–388.
40. Keohane J., Quigley E. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // Med. Gen. Med. — 2007. — N 9. — P. 31.
41. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1152–1159.
42. Halder S.L., Locke 3rd G.R., Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12 year longitudinal population-based study // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 799–807.
43. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 30–34.
44. Бельмер С.В., Акопян А.Н., Ардатская М.Д. и др. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором // Вопросы детской диетологии. — 2014. — Т. 12, № 5. — С. 19–27.
45. Печуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжева А.А. Содержание интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией // Вопросы детской диетологии. — 2016. — Т. 14, № 2. — С. 29–31.
46. Терещенко С.Ю., Лаптева Л.В., Горбачева Н.Н., Васильева Л.В. Коморбидность рецидивирующих болей в животе у подростков // Российский журнал боли. — 2014. — Т. 1, № 42. — С. 94–95.