

С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Современные протоколы ведения детей с запорами и опыт применения осмотического слабительного в их лечении

Contacts:

Erdes Svetlana Il'ichna, PhD, professor, Head of the Department of Propedeutics of Child Diseases of Pediatric Faculty of I. M. Sechenov First MSU

Address: bld. 2, 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991. Tel.: +7 (499) 248-88-41, e-mail: erdes@mma.ru

Article received: 01.08.2014, Accepted for publication: 26.08.2014

Цель исследования: оценить эффективность осмотического слабительного полиэтиленгликоля 4000 (ПЭГ) в лечении запоров у детей. **Пациенты и методы:** в рамках врачебной практики с целью лечения запоров 31 ребенку в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст $10,0 \pm 3,5$ года) в соответствии с инструкцией назначали тридцатидневный курс приема осмотического слабительного ПЭГ 4000. Оценивали динамику клинических проявлений запора и показателей электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта методом периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ). **Результаты:** до начала лечения большинство детей жаловались на задержку стула (90%), натуживание при дефекации (87%), затрудненную дефекацию (81%) и жесткий стул (77%). Жалобы на длительное пребывание в туалете (68%) и «овечий стул» (55%) предъявляли около 50% детей. В результате лечения у всех пациентов нормализовалась частота стула, статистически достоверно уменьшилась частота других проявлений запора. Показатели электрической активности толстой кишки свидетельствовали о стойких нарушениях эвакуации ее содержимого. Одновременная оценка динамики электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта (Pi/PS) и коэффициента ритмичности (K_{ritm}) толстой кишки свидетельствовала об улучшении ее сократительной способности и перистальтики. Развития нежелательных явлений на фоне приема препарата не наблюдали ни у одного из пациентов. **Выводы:** ПЭГ 4000 — эффективное и безопасное средство для лечения запоров у детей.

Ключевые слова: дети, желудочно-кишечный тракт, запор, полиэтиленгликоль 4000, периферическая электрогастроэнтерография.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 118–130)

ВВЕДЕНИЕ

Запор — одно из самых распространенных заболеваний в педиатрической практике. Чаще всего запор является функциональной патологией. В 95% случаев у детей отсутствуют какие-либо хронические заболевания, органические причины или пороки развития [1].

Показатели распространенности запора различаются по данным разных авторов, что связано с использованием различных критериев постановки диагноза. Так, по данным Университета системы здравоохранения Мичигана (University of Michigan Health System, США), запорами страдают от 16 до 37% детей школьного воз-

S.I. Erdes, B.O. Matsukatova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Modern Patient Management Procedure for Children with Constipation and Experience of Using the Osmotic Laxative for its Treatment

Aim: The purpose of the study was to evaluate the efficiency of using the osmotic laxative polyethyleneglycol 4000 (PEG) for treatment of constipation in children. **Patients and methods:** Under the medical practice, the 30-days course of osmotic laxative polyethyleneglycol 4000 (PEG) administration in compliance with instruction for use was scheduled for 31 children within the age group from 5 to 17 years (average age 10.0 ± 3.5 years) in order to treat the constipation. The progress of clinical presentation and electric activity indices in different regions of gastrointestinal tract was evaluated by method of Peripheral Electrogastroenterography (PEGEG). **Results:** Before the start of the study most children had reported the stool retention (90%), straining efforts (87%), constrained defecation (81%) and hard stool (77%). About 50% of children had reported the long time spent in the toilet (68%) and scybalous stool (55%). As a result of the treatment the stool frequency has normalized and other constipation presentations have significantly reduced in all patient. Large bowel eclectic activity indices indicated the continuous impairment of its content evacuation. Simultaneously, the progress evaluation of electric activity progress in different regions of gastrointestinal tract (Pi/PS) and the large bowel rhythmicity ratio (K_{ritm}) indicated the improvement on its peristalsis contractility. The adverse undesired effects of medication intake were registered in no patients. **Conclusion:** PEG4000 is efficient and safe remedy for treatment of constipation inn children.

Key words: children, gastrointestinal tract, constipation, polyethyleneglycol 4000, Peripheral Electrogastroenterography.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 118–130)

раста, а по сведениям Национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания) — 5–30% [2–4]. По данным систематического обзора по эпидемиологии запора среди детей и взрослых S. M. Mugieetal, частота патологии составляет от 0,7 до 29,6% (в среднем 12%) [5]. В Российской Федерации (РФ) достаточно мало эпидемиологических исследований по распространенности запора среди детей. В 2000–2004 гг. в Ставрополе было проведено исследование по выявлению хронического запора у 267 детей в возрасте от 1 мес до 7 лет. Частота его у детей составила 21–25% [6]. По данным обследования 887 детей разных возрастных групп, проведенного в 2007 г., хронические запоры встречались в 30% случаев [7]. В результате анкетирования, проведенного в детских поликлиниках Центрального, Северо-Западного, Южного, Сибирского и Уральского федеральных округов РФ, среди 2195 детей в возрасте от 0 до 17 лет частота функционального запора составила 53% [8].

В настоящее время наиболее признанными критериями функционального запора считают Римские критерии III пересмотра [9–11].

В случае отсутствия органической патологии, критерии должны включать 2 нижеследующих симптома.

- Для детей старше 4 лет симптомы длительностью не менее 1 мес:
 - 2 и менее дефекаций в нед;
 - по крайней мере 1 эпизод недержания в нед после приобретения туалетных навыков;
 - случаи длительной задержки стула;
 - эпизоды болезненной дефекации или твердого стула;
 - присутствие большого количества каловых масс в прямой кишке;
 - случаи дефекации большим объемом каловых масс;
 - сопутствующие симптомы, включая раздражительность, снижение аппетита, раннее насыщение,

которые могут исчезнуть сразу после обильной дефекации.

- Для детей до 4 лет с недостаточными критериями для постановки диагноза «Синдром раздраженного кишечника» симптомы, наблюдающиеся по крайней мере 1 раз/нед в течение не менее 2 мес до постановки диагноза:
 - 2 и менее дефекации в нед;
 - по крайней мере 1 эпизод недержания в нед;
 - случаи насильственного сдерживания процесса дефекации;
 - эпизоды болезненной дефекации или твердого стула;
 - присутствие большого количества каловых масс в прямой кишке;
 - случаи дефекации большим объемом каловых масс, способных закупорить туалет.

Несмотря на то, что в 95% наблюдений хронический запор носит функциональный характер [1], педиатр не должен забывать и о других причинах, вызывающих его. В табл. 1 представлены данные клинического руководства ESPGHAN и NASPGHAN о частоте развития запоров у детей с различными формами патологии в зависимости от возраста [11]. Как видно из табл. 1, запоры органической природы наиболее часто диагностируют у детей раннего возраста.

Ниже представлены тревожные признаки и симптомы, которые могут свидетельствовать о наличии у ребенка запора органической природы (табл. 2) [11].

Обоснование диагноза хронического запора требует подробного изучения жалоб пациента и анамнеза заболевания (в т. ч. семейного), оценку физического развития ребенка, общий осмотр, пальцевое ректальное исследование. Помимо этого, по показаниям следует использовать инструментальные методы диагностики: рентгенологическое изучение кишечного транзита, эндоскопические исследования (колоно-, ректороманоскопия), абдоминальная радиография, трансабдоминальное ультразвуковое исследование прямой кишки, магнитно-резонансная

Таблица 1. Частота развития запоров при различных формах патологии у детей в зависимости от возраста

Целиакия*
Нарушения обмена веществ: гипотиреозидизм, гиперкальциемия, гипокалиемия*
Сахарный диабет**
Аллергия на белоксодержащие продукты*
Медикаменты, токсины: опиаты, антихолинергические препараты, антидепрессанты*, химиотерапия, отравление тяжелыми металлами
Интоксикация витамином D*
Ботулизм
Муковисцидоз*
Болезнь Гиршпрунга*
Проктатрезия*
Замедленный кишечный транзит**
Анатомические мальформации: частичная или полная непроходимость ануса*
Крестцово-копчиковая тератома
Аномалии или травмы спинного мозга
Дефекты развития передней брюшной стенки (гастрошизис и т.д.)*
Псевдообструкция кишечника
Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа**

Примечание. * — характерны для детей раннего возраста, ** — характерны для детей старшего возраста.

Таблица 2. Признаки и симптомы запора органической природы

Запор, начавшийся в раннем возрасте (менее 1 мес жизни)
Отсутствие отхождения мекония в течение более 48 ч после рождения
Отягощенный анамнез по болезни Гиршпрунга
Фрагментированный стул
Кровь в стуле при отсутствии анальных трещин
Отсутствие нормального развития ребенка
Лихорадка
Рвота желчью, патология щитовидной железы
Сильное вздутие живота
Перианальные свищи
Дистопии ануса
Отсутствие анального рефлекса
Снижение тонуса и силы нижних конечностей
Наличие волос на позвоночнике
Вдавление в сакральном отделе позвоночника
Аномалии ягодичной расщелины
Анальные рубцы
Сильный страх при ректальном исследовании

томография, кишечная скintiграфия, функциональная диагностика (сфинктерометрия, кишечная манометрия, компьютерная периферическая электрогастроэнтерография, ПЭГЭГ).

Однако, согласно данным клинических руководств ESPGHAN и NASPGHAN, все вышеперечисленные методы не являются обязательными для диагностики функционального запора [11]. Такие выводы были сделаны авторами после анализа результатов множества исследований по данной теме. Исходя из этого, диагноз функционального запора ставят по симптомам, соответствующим Римским критериям III, при отсутствии тревожных признаков органической патологии.

Согласно рекомендациям клинического практического руководства NASPGHAN [3], лечение функционального запора должно быть основано:

- на повышении образованности по данному вопросу пациентов и/или их родителей;
- освобождении прямой кишки от каловых масс (пероральные и/или ректальные медикаменты);
- поддерживающей терапии (диетотерапия — коррекция вскармливания; потребление клетчатки, жидкости; поведенческая терапия — психотерапия; слабительные средства);
- ведении дневника состояния ребенка.

В соответствии с согласительными рекомендациями ESPGHAN и NASPGHAN [11], в настоящее время отсутствуют достоверные доказательства эффективности превышающего возрастную норму потребления пищевых волокон и жидкости, пре- и пробиотиков. Рекомендовано соответствующее физиологическим возрастным нормам потребление клетчатки и воды. Прием пре- и пробиотиков при функциональном запоре у детей не рекомендован. Также не доказана эффективность лечения запоров при помощи физических упражнений и методов альтернативной медицины. При проведении стандартной медикаментозной терапии нецелесообразно назначение постоянной поведенческой терапии с ведением дневни-

ков; предпочтение следует отдавать разъяснительным и обучающим беседам с детьми и родителями.

В лечении фекальной задержки в качестве первой линии рекомендовано использование препаратов на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с/без электролитов, перорально, по 1–1,5 г/кг в сут в течение 3–6 сут. В случае невозможности использования препаратов ПЭГ показаны клизмы (1 раз/сут в течение 3–6 сут).

В качестве базисной терапии первой линии рекомендуются препараты ПЭГ с/без электролитов. Стартовая доза 0,4 г/кг в сут должна быть отрегулирована в соответствии с ответом на лечение. При постоянном лечении препаратами ПЭГ дополнительное применение клизм не рекомендуется. Препараты лактулозы показаны в качестве терапии первой линии в случае невозможности использования препаратов ПЭГ. В соответствии с мнением экспертов, использование препаратов магнезии, минеральных масел или стимулирующих слабительных может рассматриваться как дополнительный вариант лечения либо в качестве терапии второй линии [11].

Цель исследования: оценить эффективность осмотического слабительного полиэтиленгликоля 4000 (ПЭГ) в лечении функциональных запоров у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Проведено наблюдательное исследование эффективности препарата ПЭГ 4000 в лечении запора у детей. Группу наблюдательного исследования составил 31 ребенок: 16 мальчиков (52%) и 15 девочек (48%) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст $10,0 \pm 3,5$ года), страдающих функциональным запором.

Критерии включения в группу:

- возраст от 5 до 17 лет;
- менее 3 дефекаций в нед;
- затруднение при $> 1/4$ дефекаций;
- вздутие живота или твердый кал при $> 1/4$ дефекаций;

- ощущение незавершенной эвакуации при $> 1/4$ дефекаций;
- чувство аноректальной обструкции/блокады при $> 1/4$ дефекаций;
- мануальная помощь при осуществлении $> 1/4$ дефекаций;
- отсутствие органических, метаболических и эндокринных расстройств;
- назначение ПЭГ 4000 в рутинной практике.

Методы исследования

Оценку клинических проявлений заболевания в динамике проводили с помощью специально разработанной анкеты, содержащей вопросы по выявлению запора с учетом критериев Римского консенсуса III, определения выраженности симптомов, наследственных факторов, применяемых средств лечения. До и после курса лечения помимо оценки динамики клинических проявлений осуществляли регистрацию электрической активности различных отделов пищеварительной системы с помощью метода периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), применяемого в рутинной практике.

ПЭГЭГ — метод диагностики моторной и эвакуаторной функций желудочно-кишечного тракта путем регистрации электрической активности с поверхности тела (брюшной стенки или конечностей). В основе электрофизиологии желудочно-кишечного тракта лежит учение о синцитивности гладкомышечной ткани, вследствие которой определенные зоны пищеварительной системы действуют как электрические водители ритма — пейсмейкеры. От них волна деполяризации распространяется на другие отделы кишечной трубки. Именно это свойство гладкомышечной ткани лежит в основе моторно-эвакуаторной функции. Таким образом, регистрация электрических потенциалов желудочно-кишечного тракта позволяет оценить данную функцию [12–15].

Для регистрации показателей ПЭГЭГ использовали гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» (Россия). Мониторинг электрической активности желудочно-кишечного тракта осуществляли в течение 24 ч. Электроды располагали на передней брюшной стенке в зонах локализации пейсмейкерных водителей ритма: один электрод — в зоне антродуоденального водителя ритма, 2 — в зоне илеоцекального отдела, 3 — слева в пояснично-подвздошной области. Такое расположение электродов позволяло пациентам вести обычный образ жизни [13]. Сигнал обрабатывали при помощи специализированной программы на основе алгоритмов быстрого преобразования Фурье и вейвлет-анализа.

Анализировали следующие показатели:

- P_s — суммарный уровень электрической активности (характеризует общий уровень электрической активности всех отделов желудочно-кишечного тракта за все время исследования);
- P_i — электрическая активность по отделам желудочно-кишечного тракта;
- P_i/P_s (%) — процентный вклад отдельного региона желудочно-кишечного тракта в общий суммарный уровень электрической активности всего желудочно-кишечного тракта;
- $K_{\text{ритм}}$ — коэффициент ритмичности (отношение длины огибающей спектра обследуемого органа к ширине спектрального участка данного отдела);
- P_i/P_{i+1} (%) — коэффициент соотношения (отношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему).

Исследование проводили до и после окончания курса лечения осмотическим слабительным ПЭГ. Препарат назначали в соответствии с инструкцией: детям в возрасте до 8 лет — по 4 г, в возрасте 6 мес–1 года — 1 пакетик в сут, 1–4 лет — 1–2 пакетика, 4–8 лет — 2–4 пакетика в сут; детям старше 8 лет — по 10 г, 2 пакетика в сут (20 г/сут) в течение 1 мес.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA v. 6.0 и Microsoft Excel (США). Количественные и порядковые показатели представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий сравниваемых величин определяли по критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

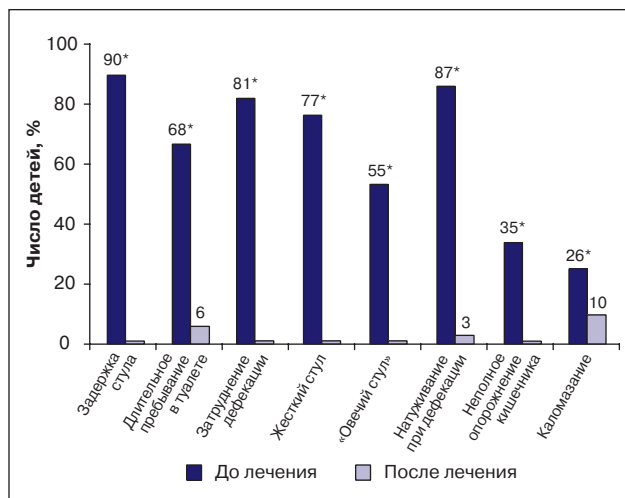
РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения большинство детей жаловались на задержку стула (90%), натуживание при дефекации (87%), затрудненную дефекацию (81%) и жесткий стул (77%) (рис. 1).

Жалобы на длительное пребывание в туалете (68%) и «овечий стул» (55%) предъявляли около 50% детей. Помимо этого, 26% детей беспокоили эпизоды энкопреза и 35% — неполного опорожнения кишечника. У отдельных наблюдаемых отмечались симптомы, свидетельствующие об осложнении заболевания, такие как спастическая боль в животе (65%), вздутие живота (81%) и болезненность в заднем проходе (55%). Изучение анамнеза показало, что с целью борьбы с запорами наибольшее число детей и их родителей изменяли режим и характер питания (74%), более половины принимали лекарственные препараты (61%) и растительные масла (39%). При изучении семейного анамнеза установлено, что более чем у половины детей (55%) близкие родственники страдали хроническим запором.

После курса лечения с применением ПЭГ 4000 почти у всех участников исследования исчезли клинические проявления запора (см. рис. 1). Лишь у 3 человек сохранялось каломазание, у 1 — натуживание при дефекации,

Рис. 1. Динамика клинических проявлений запора у детей до и после лечения



Примечание. * — $p \leq 0,001$.

и у 2 — длительное пребывание в туалете. В подавляющем большинстве случаев динамика клинических проявлений была статистически значимой ($p \leq 0,001$).

Оценка мощности электрической активности до и после лечения продемонстрировала недостоверное снижение электрической активности всего желудочно-кишечного тракта (Ps), тогда как таковая толстой кишки (Pi) не изменилась (рис. 2).

На рис. 3 представлена динамика электрической активности (Pi/Ps) каждого из отделов желудочно-кишечного тракта до и после лечения по сравнению с нормой. Электрическая активность только двенадцатиперстной кишки приближается к норме, тогда как таковая желудка, тощей и подвздошной кишки превышает норму как до лечения, так и после него. Это может указывать на наличие у обследованных, помимо хронического запора, патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Что касается электрической активности толстой кишки, то она была ниже нормы и до, и после лечения. Это свидетельствует о стойком функциональном нарушении эвакуации по толстой кишке.

Как видно из рис. 4, коэффициенты соотношения показателей электрической активности двенадцатиперстная/тощая кишка и тощая/подвздошная кишка соответствуют нормальным показателям как до, так

и после лечения. Это говорит о скоординированной двигательной активности и сокращениях соответствующих отделов желудочно-кишечного тракта. Напротив, соотношение электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки, а также подвздошной и толстой кишки у обследованных детей было выше нормы и в результате лечения не изменялось. Это свидетельствует о дискоординированной моторике данных отделов и возможном наличии патологии.

На рис. 5 изображена динамика коэффициента ритмичности различных отделов желудочно-кишечного тракта до и после лечения. На частотах толстой кишки показатель в результате лечения снизился, т.е. приблизился к нормальному, тогда как по остальным отделам он оказался значительно выше: для желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки он немного снизился по сравнению с исходными показателями, а для тощей кишки — даже повысился. Одновременное снижение электрической активности и рост коэффициента ритмичности свидетельствуют о наличии непропульсивных сокращений.

Одновременная оценка динамики электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта (Pi/PS) и динамики коэффициента ритмичности ($K_{\text{ритм}}$) толстой кишки позволила сделать вывод о том, что

Рис. 2. Динамика мощности электрического сигнала из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

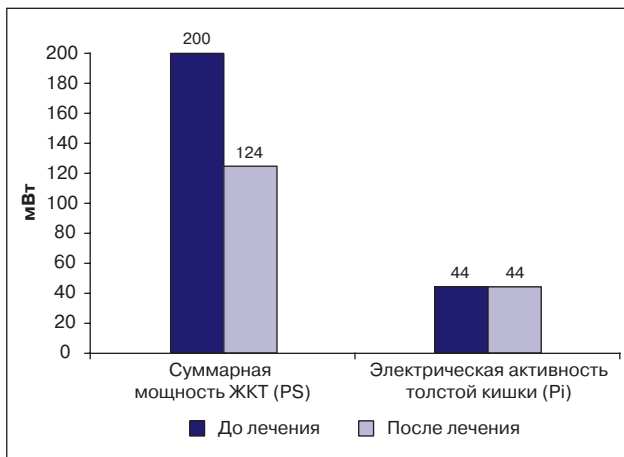
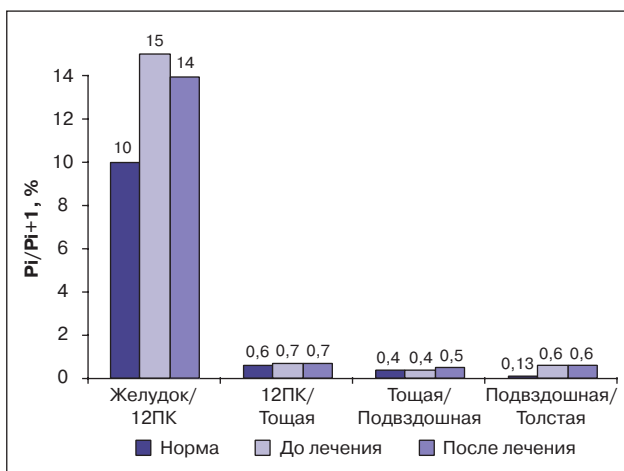


Рис. 4. Динамика коэффициентов соотношения различных отделов желудочно-кишечного тракта (P_i/P_{i+1})



Примечание. 12ПК — двенадцатиперстная кишка.

Рис. 3. Динамика электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта (P_i/PS)

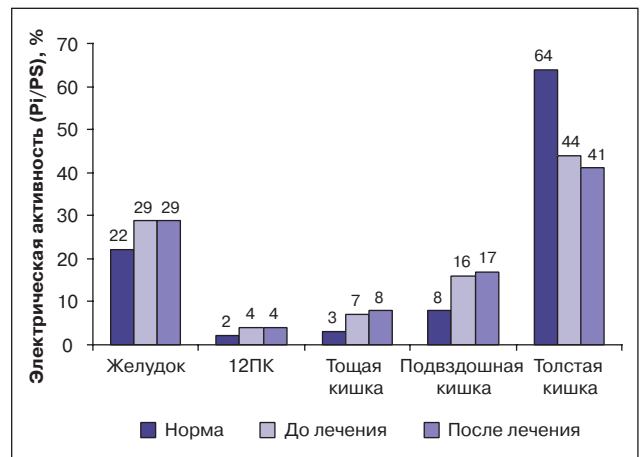
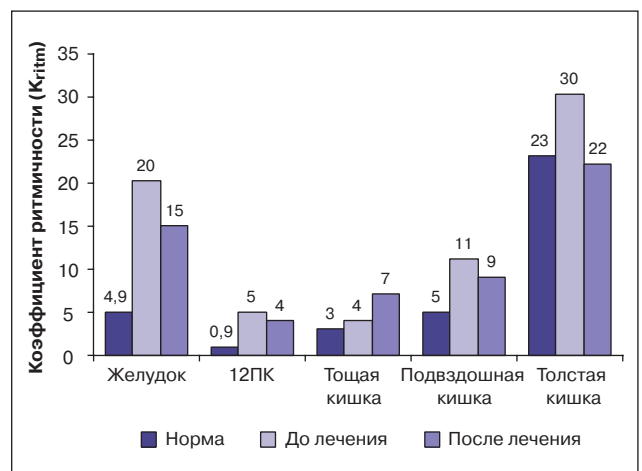


Рис. 5. Динамика коэффициента ритмичности различных отделов желудочно-кишечного тракта ($K_{\text{ритм}}$)



Примечание. 12ПК — двенадцатиперстная кишка.

сократительная способность толстой кишки улучшилась, и перистальтика стала более регулярной.

При применении ПЭГ 4000 в течение 30 дней отмечена нормализация частоты стула у всех пациентов, а также исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности других клинических симптомов запора. Оценка показателей ПЭГЭГ до и после лечения показала отсутствие динамики электрической активности толстой кишки (Pi/PS), что свидетельствует о функциональном нарушении эвакуации по этому отделу желудочно-кишечного тракта. Однако одновременное снижение электрической активности и коэффициента ритмичности толстой кишки указывает на увеличение сократительной способности толстой кишки и улучшение ее перистальтики.

Ранее нами были опубликованы результаты открытого несравнительного исследования эффективности четырнадцатидневного курса лечения осмотическим слабительным ПЭГ 4000 [16]. При отличной клинической эффективности показатели, характеризующие электрическую активность толстой кишки, оставались ниже нормы как до, так и после курса терапии. Тот факт, что тридцатидневный курс лечения ПЭГ 4000 оказался более эффективным, чем четырнадцатидневный с точки зрения увеличения сократительной способности толстой кишки и улучшения ее перистальтики, может служить косвенным подтверждением формирования эффекта «обучения кишечника». Эти данные служат дополнительным доказательством целесообразности проведения (в соответствии с имеющимися рекомендациями) более длительного (2–3 мес) курса лечения ПЭГ 4000 [11].

ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты полиэтиленгликоля обладают наивысшим уровнем доказательности эффективности, о чем свидетельствуют многочисленные имеющиеся в научной литературе публикации.

В рандомизированном проспективном исследовании V. Loening-Baucke и соавт. [17] сравнивали эффективность ПЭГ и магнезии по частоте стула и эпизодов недержания кала и наличию боли в животе через 1, 3, 6 и 12 мес. Регистрировали также нежелательные явления (побочное действие препаратов). В исследовании приняли участие 79 детей в возрасте от 4 до 16 лет. Через 12 мес у 62% детей, получавших ПЭГ, и у 43% детей, полу-

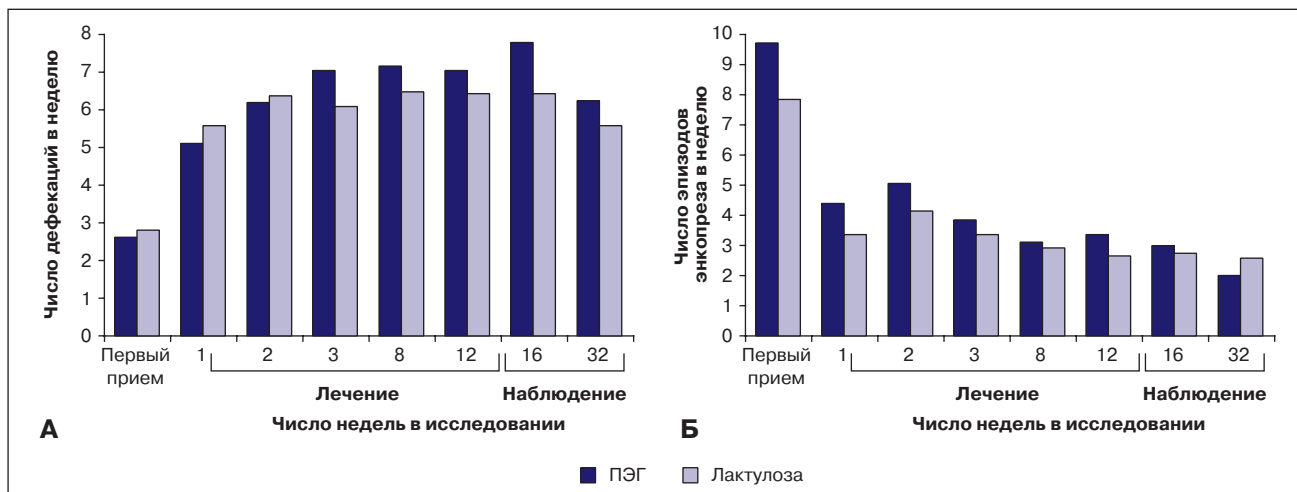
чавших магнезию, было отмечено уменьшение степени выраженности клинических проявлений запора (более 3 дефекаций в нед, менее 2 эпизодов недержания кала в мес, отсутствие болей в животе на фоне приема слабительного препарата). У 33% детей, получавших ПЭГ, и 23% детей, получавших магнезию, констатировали выздоровление, а именно — сохранение положительного эффекта спустя 1 мес после завершения лечения слабительными. Для обоих препаратов не зарегистрировано клинически значимых побочных эффектов или каких-либо изменений в картине крови. Тем не менее достоверно больше детей отказались от приема магнезии (35%), чем от ПЭГ (5%; $p < 0,001$).

В двойном слепом рандомизированном исследовании W. Voskuij и соавт. [18] оценивали эффективность и безопасность препаратов ПЭГ и лактулозы у 100 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет, страдающих запором. Критерием эффективности лечения считали частоту дефекации 3 и более раз в нед, частоту энкопреза 1 раз и менее в 2 нед. К концу 2-го мес лечения 91 пациент завершил исследование. Отмечено значительное увеличение частоты дефекаций в обеих группах: в группе ПЭГ частота дефекаций в начале исследования составила в среднем 3 раза/нед, к концу лечения (8-я нед) — 7 раз/нед; в группе лактулозы этот показатель составил 3 дефекации в нед до лечения и 6 — после. Также наблюдали положительную динамику в отношении урежения эпизодов энкопреза: в группе ПЭГ — 10 случаев в нед до лечения и 3 — после; в группе лактулозы — 8 и 3 случая в нед, соответственно (рис. 6). Успех от лечения был достигнут у большего числа детей с запором в группе ПЭГ (56%) по сравнению с группой, получавшей лактулозу (29%).

В течение 8 нед не было зафиксировано никаких существенных нежелательных явлений. В группе пациентов, принимавших лактулозу, регистрировали достоверно больше нежелательных явлений (абдоминальная боль, боль при дефекации, тошнота, диарея, рвота и т. д.) по сравнению с детьми, лечившимися ПЭГ (рис. 7). Однако значительно больше детей отмечали неудовлетворительные вкусовые качества ПЭГ.

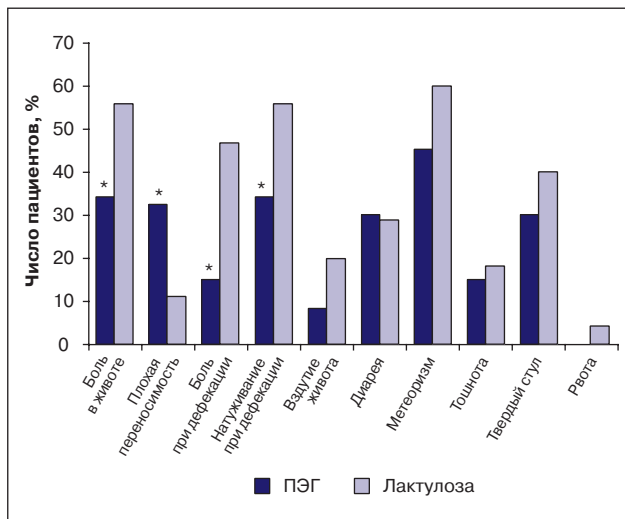
N. N. Youssef и соавт. [19] подбирали оптимально эффективную дозу для быстрого освобождения прямой кишки от каловых масс у 40 детей с запором в возрасте от 3 до 18 лет. В результате трехсуточного лечения дефекация наступила в 75% случаев с существенным разли-

Рис. 6. Частота стула и эпизодов энкопреза в неделю у детей в период лечения [18]



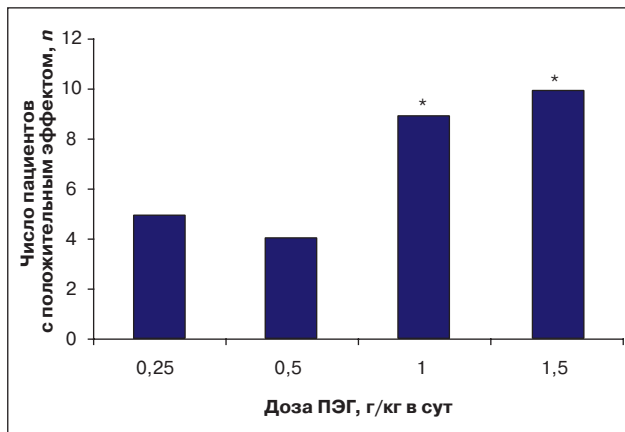
Примечание. ПЭГ — полиэтиленгликоль.

Рис. 7. Побочные эффекты после 8 нед лечения полиэтиленгликолем 3350 и лактулозой



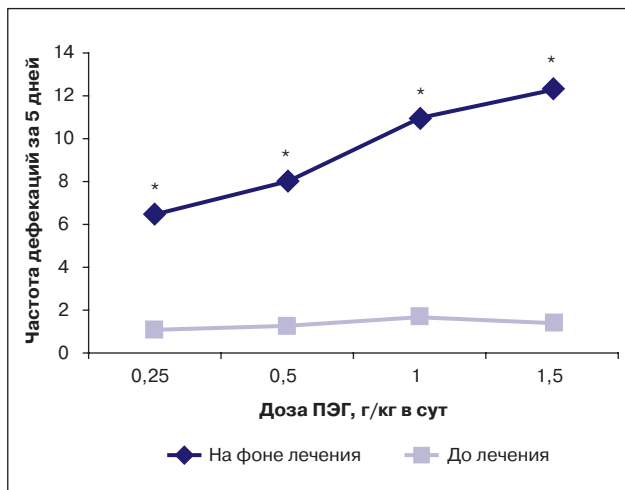
Примечание. * — $p < 0,05$, ** — пациенты, у которых неблагоприятное событие отмечалось более 1 раза/нед [18]. ПЭГ — полиэтиленгликоль.

Рис. 8. Эффективность полиэтиленгликоля в ликвидации фекальной задержки в зависимости от дозы: 1 и 1,5 г/кг в сут против 0,25 и 0,5 г/кг в сут



Примечание. * — $p < 0,005$ [19]. ПЭГ — полиэтиленгликоль.

Рис. 9. Частота дефекаций (по сравнению с исходной) на фоне лечения полиэтиленгликолем [19]



Примечание. * — $p < 0,005$ [19]. ПЭГ — полиэтиленгликоль.

чем между использованием высоких и низких доз ПЭГ 3350: 95 и 55%, соответственно ($p < 0,005$; рис. 8).

У детей всех четырех групп частота дефекаций в течение 5 сут увеличилась по сравнению с исходной: 6,5 против 1,1 ($p < 0,005$), 8 против 1,3 ($p < 0,005$), 10,9 против 1,7 ($p < 0,005$) и 12,3 против 1,4 ($p < 0,005$), соответственно (рис. 9).

Показатели электролитного состава крови детей не изменились в группах, принимавших высокие дозы ПЭГ. Несмотря на то, что были зарегистрированы такие нежелательные явления, как метеоризм или вздутие живота (18%), жидкий стул (13%), тошнота (5%), рвота (5%) и спастические боли (5%), все дети, участвовавшие в исследовании, заявили, что будут проходить еще один трехдневный курс ПЭГ 3350 для лечения любой последующей задержки стула. Диарея и вздутие живота встречались чаще у детей, принимавших высокие дозы ПЭГ ($p < 0,02$).

Определению эффективной дозы ПЭГ было посвящено также многоцентровое несравнительное исследование C. Dupont и соавт. [20]. Обследовали 96 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет с функциональным запором. Дети были разделены на 4 группы в зависимости от возраста (I–IV). Посредством случайной выборки им была назначена номинальная или двойная доза ПЭГ. Медиана (диапазон вероятных значений) ежесуточной эффективной дозы для возрастных I–IV групп составила: 3,75 (2,50–5,00), 6,00 (4,00–7,43), 11,71 (7,00–16,00) и 16,00 (16,00–24,00) г, соответственно (табл. 3). Эти дозы оказались эффективными у 100, 90, 93 и 92 детей в группах I–IV, соответственно.

Нормализация дефекации наступила на 7-е сут у 93, 70, 96 и 82% детей в группах I–IV, соответственно. Частота стула значительно увеличилась после трехмесячного курса лечения во всех группах. Консистенции стула улучшилась во всех группах. Доля детей с твердым стулом в начале исследования была равна 87, 90, 86 и 83% в группах I–IV, соответственно. В конце лечения этот показатель составил 0; 4; 0 и 13% ($p = 0,0003$; $p = 0,001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$) в группах I–IV, соответственно. Кроме того, в 60% случаев произошло снижение частоты каломазания. Во всех 4 группах отмечено снижение частоты болей в животе и улучшение аппетита.

Доказано, что суточная доза ПЭГ 0,5 г/кг в сут у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет оказалась наиболее эффективной более чем у 90% детей с запором и 60% детей с недержанием кала.

В многоцентровом рандомизированном исследовании Y. Wang и соавт. [21] изучали эффективность и безопасность ПЭГ и лактулозы у 216 детей в возрасте от 8 до 18 лет. Эффективность препаратов оценивали по частоте дефекаций, консистенции стула, отсутствию болей в животе, скорости наступления ремиссии. Безопасность оценивали на 1-й и 2-й нед лечения. По результатам лечения среднее число дефекаций увеличилось с 2 до 7 раз/нед в группе детей, принимавших ПЭГ 4000 (Форлак), и с 2 до 6 раз — в группе детей, лечившихся лактулозой ($p < 0,05$; рис. 10).

Консистенция стула значительно улучшилась в обеих группах (рис. 11).

Клиническая ремиссия симптомов хронического запора наступила в 75% случаев лечения ПЭГ и в 41% случаев лечения лактулозой ($p < 0,05$; рис. 12).

После двухнедельного курса лечения боли в животе исчезли у 75% пациентов в группе ПЭГ, и только у 57% пациентов в группе лактулозы ($p < 0,05$; рис. 13).

В обеих группах не зарегистрировано нежелательных побочных реакций.

Таблица 3. Эффективная доза полиэтиленгликоля [20]

Доза	Возрастная группа (n)			
	6–12 мес (15/15)	13 мес–3 года (27/30)	4–7 лет (26/28)	8–15 лет (21/23)
Минимальная	1,25	3,14	3,43	4,57
Q1	2,50	4,00	7,00	16,00
Средняя (медиана)	3,75	6,00	11,71	16,00
Q3	5,00	7,43	16,00	24,00
Максимальная	6,25	8,57	20,00	32,00

Рис. 10. Влияние полиэтиленгликоля и лактулозы на частоту стула [21]

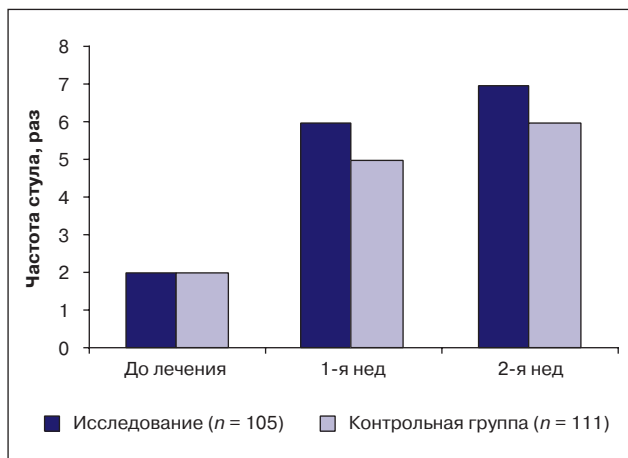


Рис. 11. Влияние полиэтиленгликоля и лактулозы на консистенцию стула [21]

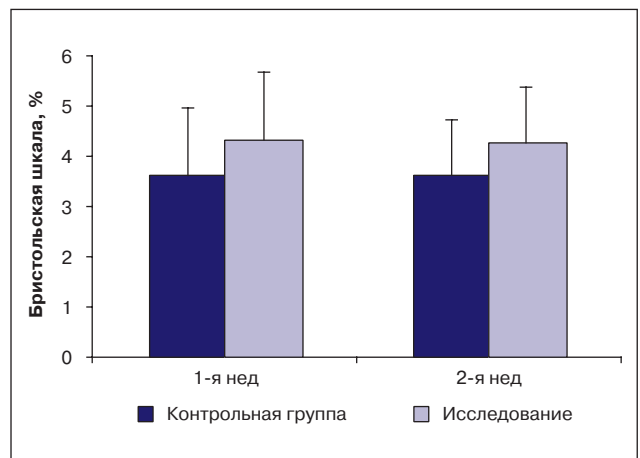


Рис. 12. Клиническая ремиссия у детей с запором в результате лечения полиэтиленгликолем и лактулозой [21]

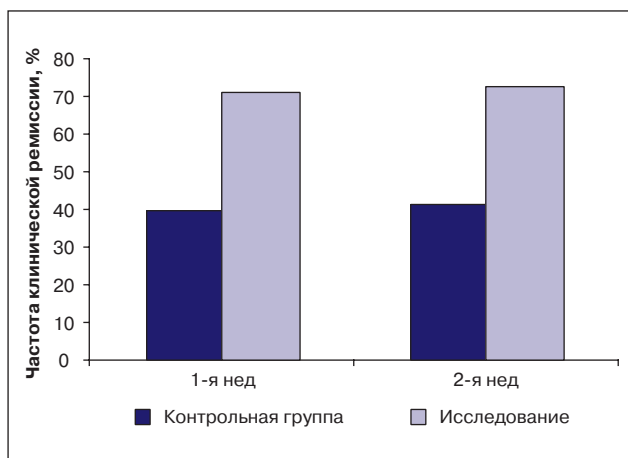
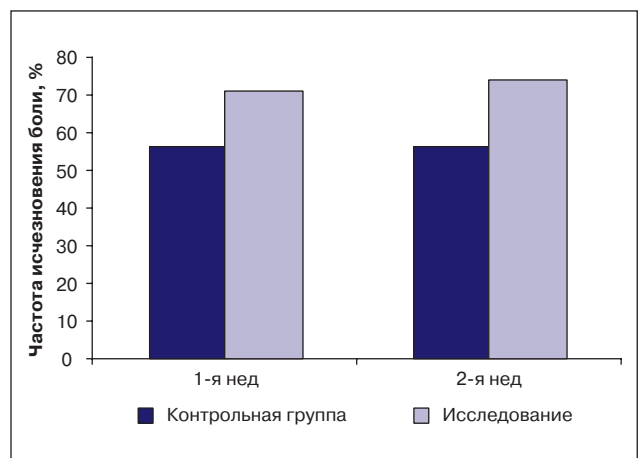


Рис. 13. Динамика абдоминального болевого синдрома у детей с запором в результате лечения полиэтиленгликолем и лактулозой [21]



В двойном слепом рандомизированном исследовании С. Dupont и соавт. [22] оценивали клинические и биологические свойства ПЭГ и лактулозы у 96 детей с запором в возрасте от 6 мес до 3 лет. Эффективность препаратов изучали по частоте стула, его жесткости, а также по необходимости дополнительных клизм. Безопасность оценивали посредством регистрации побочного действия препаратов и исследования крови на содержание общего белка, альбуминов, железа, электролитов и витаминов В₉, А и D. К 6-й нед лечения частота стула среди получавших ПЭГ и лактулозу составила, соответственно, 8,5 и 11 раз/нед у детей до 1 года

(различия недостоверны) и 8 и 6 раз/нед у детей старше 1 года ($p = 0,013$). Применение клизм при использовании ПЭГ потребовалось 30% детей в первой половине исследования, 17% — во 2-й, а среди детей, получавших лактулозу, — 43 и 41%, соответственно. ПЭГ более эффективно действовал на консистенцию стула, аппетит и копролиты. Исследования крови не показали качественных или количественных изменений в обеих группах. Переносимость обоих препаратов достоверно не различалась, хотя процент детей с побочными эффектами (рвота, метеоризм) в группе, получавшей лактулозу, оказался выше.

В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании М.А. Thomson и соавт. [23] сравнивали эффективность ПЭГ и плацебо по критериям частоты стула, болей и натуживаний при дефекации, недержания кала, консистенции стула. К концу лечения у детей, получавших ПЭГ, зарегистрировали значимые отличия по сравнению с группой плацебо по показателям общего количества дефекаций в неделю ($p = 0,003$), болей ($p = 0,041$) и натуживания при дефекации ($p < 0,001$), консистенции стула ($p < 0,001$), частоты жесткого стула ($p = 0,001$). У большей части детей отмечено улучшение либо значительное улучшение при приеме ПЭГ (83%) по сравнению с приемом плацебо (21%). Легкие или умеренные побочные явления, возможно, связанные с применением препарата, имели место в 41% случаев при применении ПЭГ и в 45% — при использовании плацебо.

В рандомизированном исследовании Р.В. Gomes и соавт. [24] сравнивали эффективность ПЭГ и препарата магнезии, которую оценивали по частоте дефекаций, наличию энкопреза, консистенции стула, натуживанию при дефекации и переносимости лечения. 38 детей с запором были разделены на 2 группы случайным образом. Одна группа получала ПЭГ 4000, другая — магнезию. Критерием постановки диагноза послужили Римские критерии III. Сравнительные характеристики частоты, характера стула и переносимости лечения на 2, 4 и 6-м мес лечения приведены в табл. 4 [24].

Как видно из табл. 4, переносимость ПЭГ была достоверно лучше на всех этапах лечения (2, 4 и 6 мес). Все дети, принимавшие ПЭГ, завершили исследование, в то время как 42,9% детей отказались принимать магнезию. Характеристики эвакуации стула были также лучше у детей, которые лечились ПЭГ. По результатам данного исследования, оба слабительных препарата оказались одинаково эффективными в борьбе с симптомами запора. Тем не менее из-за лучшей переносимости ПЭГ ока-

зался более предпочтительным в лечении хронических функциональных запоров у детей.

В исследовании М. Rafati и соавт. [25] 160 детей в возрасте от 2 до 12 лет с функциональным запором получали ПЭГ или жидкий парафин. Оба препарата оказались эффективны в нормализации частоты стула и ликвидации энкопреза. Однако средний показатель эффективности был выше у пациентов, принимавших ПЭГ ($95,3 \pm 3,7$), в сравнении с пациентами, использовавшими парафин ($87,2\% \pm 7,1$). Средняя частота дефекаций в группе ПЭГ увеличилась с $1,6 \pm 0,8$ до $7,0 \pm 3,8$ раз/нед. В группе детей, принимавших жидкий парафин, отмечено увеличение числа дефекаций с $1,4 \pm 0,5$ до $6,3 \pm 3,1$ раз/нед (табл. 5).

Нежелательные явления (тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе и обезвоживание) в группе детей, принимавших жидкий парафин, наблюдали достоверно чаще по сравнению с детьми, лечившимися ПЭГ (табл. 6).

В Кохрейновском обзоре, опубликованном в 2013 г., сравнивали осмотические и стимулирующие слабительные препараты в лечении запора у детей. В обзоре осуществлен метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований по лечению запора у 1643 детей в возрасте 0–18 лет [26]. В отобранных для метаанализа 4 исследованиях (338 пациентов), включающих сравнение ПЭГ с лактулозой, зарегистрирована большая частота стула в неделю у пациентов, получавших ПЭГ (табл. 7; рис. 14). Дети, лечившиеся ПЭГ, значительно реже использовали дополнительные слабительные средства по сравнению с теми, кто получал лактулозу (18 против 30%).

Обобщающий анализ результатов приведенных выше исследований показывает, что препараты на основе ПЭГ превосходят плацебо, лактулозу и магнезию по клинической эффективности при запорах у детей. Авторы исследований обращают внимание, что результаты анализа следует интерпретировать с осторожностью из-за качества

Таблица 4. Результаты лечения полиэтиленгликолем и магнезией [24]

Признак/время	Дети, получавшие ПЭГ 4000	Дети, получавшие магнезию	p
4-й и 5-й тип стула по Бристольской шкале, %			
2 мес	94,1	53,3	0,061
4 мес	100	69,2	0,026
6 мес	80	75	0,217
Средняя частота стула в нед			
2 мес	5±1,56	4,31±1,89	0,217
4 мес	5,59±1,37	4,77±1,53	0,135
6 мес	5,75±1,6	4,92±1,51	0,203
Недержание кала, %			
2 мес	23,5	13,3	0,461
4 мес	23,5	15,33	0,850
6 мес	6,6	0	0,362
Абдоминальная боль, %			
2 мес	47	40	0,688
4 мес	35,2	30,7	0,794
6 мес	20	16,6	0,825
Натуживание, %			
2 мес	11,7	26,6	0,281
4 мес	5,8	7,6	0,844
6 мес	0	8,3	0,255
Переносимость препарата, %			
2 мес	94,1	26,6	0,001
4 мес	94,1	53,8	0,025
6 мес	91,6	33,3	0,001

Таблица 5. Частота дефекаций (раз) до и во время лечения [25]

Время	ПЭГ 3350	Жидкий парафин	p
До лечения	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,5	0,69
7-й день	4,1 ± 1,7	3,3 ± 0,8	0,19
14-й день	6,1 ± 3,7	5,1 ± 1,9	0,57
30-й день	7,0 ± 3,8	6,3 ± 3,1	0,7
60-й день	9,1 ± 3,7	7,6 ± 3,8	0,49
90-й день	8,9 ± 3,8	7,6 ± 3,4	0,51
120-й день	8,7 ± 2,9	7,5 ± 3,2	0,58

Таблица 6. Частота побочных эффектов полиэтиленгликоля и парафина [25]

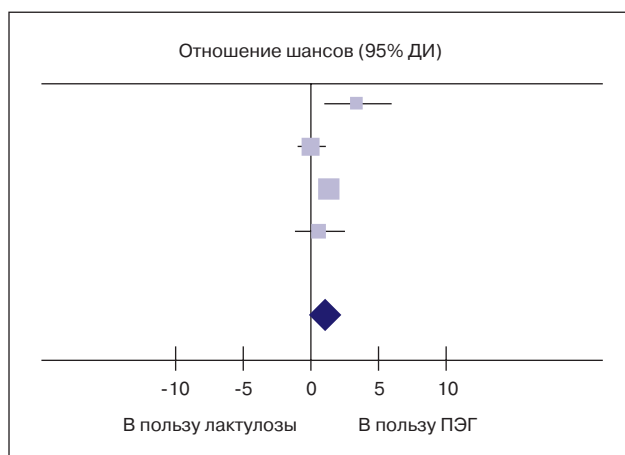
Побочный эффект	ПЭГ 3350	Жидкий парафин	p
Тошнота	4,5 ± 2,4	12,3 ± 2,6	< 0,01
Рвота	0,2 ± 0,4	2,5 ± 1,9	0,014
Диарея	2 ± 1,7	3,5 ± 2,2	0,209
Метеоризм	3,8 ± 1,5	10,8 ± 1,6	< 0,01
Боль в животе	1,7 ± 0,8	6,0 ± 1,9	< 0,01
Обезвоживание	0,0 ± 0,0	0,5 ± 0,5	0,049
Отказ в случае отсутствия эффекта	0,8 ± 0,9	1,2 ± 1,1	0,61
Необходимость в дополнительных лекарственных средствах	1,2 ± 1,1	2,2 ± 1,5	0,22

Таблица 7. Частота дефекаций в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях (применение полиэтиленгликоля и лактулозы) [26]

Подгруппа исследований	ПЭГ		Лактулоза		Средние значения различий между группами
	M ± s	n	M ± s	n	Отношение шансов (95% ДИ)
Candy, 2006	9,4 ± 4,56	28	5,9 ± 4,29	30	3,50 [1,22–5,78]
Dupont, 2005	7,24 ± 1,48	51	7,29 ± 2,67	45	0,03 [-0,85–0,91]
Gremse, 2002	14,8 ± 1,4	37	13,5 ± 1,5	37	1,30 [0,64–1,96]
Voskujl, 2004	7,12 ± 5,14	50	6,43 ± 3,08	50	0,69 [-0,97–2,35]
Совокупность (95%)		166		162	1,09 [0,2–2,17]

исследований и методологических проблем, клинической неоднородности и короткого интервала наблюдения. Тем не менее ПЭГ является безопасным и хорошо переносимым препаратом. Необходимы дальнейшие исследования для изучения долгосрочного использования ПЭГ в лечении запоров у детей.

Исследований по оптимальным срокам терапии функциональных запоров у детей не так много, и они недостаточно доказательны [11]. V. Loening-Baucke и соавт. [27] изучали кратко- (до 4 мес) и долгосрочную (6 мес и дольше) эффективность препарата у 75 детей в возрасте от 0 до 2 лет по частоте стула в нед, консистенции кала, наличию твердого стула, боли в животе и крови в кале, обнаружению кала в прямой кишке при ректальном и в других отделах кишечника — при пальпаторном исследовании. В начале исследования у 85% детей наблюдали твердый кал, у 40% присутствовала кровь в стуле, у 73% дефекация сопровождалась болью, у 69% имелся страх перед дефекацией. Ректальное исследование провели

Рис. 14. Сравнительный анализ частоты стула в рандомизированных клинических исследованиях [26]

Примечание. ПЭГ — полиэтиленгликоль.

у 77% наблюдаемых. У 53% из них отмечали наличие кала в прямой кишке. У 21% наличие кала определено при пальпации живота. На фоне лечения запор был устранен в 85% случаев краткосрочного и 91% случаев долгосрочного лечения. Существенное улучшение по вышеперечисленным параметрам было достоверно достигнуто при долгосрочном лечении.

Побочные явления в виде диареи наблюдали у 7% детей при лечении в течение 4 и у 2% — в течение 6 мес. Устранение диареи достигалось снижением дозы ПЭГ.

Тем не менее, согласно рекомендациям клинического руководства ESPGHAN и NASPGHAN, стартовое лечение должно продолжаться не менее 2 мес [11]. Целью поддерживающей терапии является сохранение мягкого стула и профилактика повторного скопления каловых масс в прямой кишке. Ее длительность индивидуальна и может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Родители нуждаются в объяснении важности этого периода лечения запора и должны следить за регулярным опорожнением кишечника ребенка. Необходимо ежедневно вести дневник дефекации. Лечение может быть отменено не ранее чем через 1 мес после исчезновения всех клинических проявлений запора, при этом следует отменять его постепенно.

Отечественными авторами было отмечено такое положительное свойство ПЭГ 4000, как эффект «обучения кишечника» [28]. Такая особенность характерна только для ПЭГ и заключается в нормализации перистальтики кишечника и сохранении данного эффекта после окончания курсового приема (2–4 нед и дольше).

В 2011 г. М. Л. Бабаян было проведено исследование по лечению функциональных запоров у детей [29]. У 75% детей, получавших ПЭГ 4000, стул нормализовался уже через 2 нед терапии. Спустя 1 мес от начала лечения ни у кого из детей не было отмечено метеоризма и боли в животе, а нормальный стул имел место у подавляющего числа наблюдаемых (83 из 100%). Авторы обращают внимание на достижение эффекта «обучения кишечника», что особенно важно при функциональных запорах.

Эффект «обучения кишечника» у детей с хроническим запором на фоне курсового приема ПЭГ 4000 описан также в клиническом наблюдении А. В. Еремеевой [30]. Под наблюдением находились 30 детей с хроническим запором длительностью от 3 мес до 3 лет. Продемонстрировано, что у 90% детей в возрасте 2–12 лет с хроническим запором, принимавших ПЭГ на протяжении 4–8 нед, имел место эффект «обучения кишечника», который сохранялся на протяжении 3 мес после отмены препарата. У 63% пациентов с хроническим запором он сохранялся на протяжении 6 мес после отмены препарата.

Вопрос о прогнозе функционального запора у детей в настоящее время не является окончательно решенным. Согласно результатам систематического обзора М. Pijpers и соавт. [31], $49,3 \pm 11,8\%$ детей, наблюдаемых на протяжении 6–12 мес, излечились и не нуждались в приеме слабительных препаратов. Таким образом, авторы показали, что адекватное терапевтическое вмешательство в начале заболевания способствует успешному лечению запора. Некоторые авторы сообщают о полном излечении 50% пациентов спустя 5 лет наблюдения [32, 33]. В исследовании R. VanGinkel и соавт. около 60% пациентов, страдавших запором, вылечились спустя 1 год, однако 50% детей имели по крайней мере один рецидив в течение

первых 5 лет после выздоровления [34]. К сожалению, существующее мнение, что дети «перерастают» проблему запоров, не подтверждается в длительных наблюдениях. У 30–52% симптомы сохраняются в течение последующих 5 лет. Около 25% детей продолжают страдать запорами во взрослом возрасте [35].

Таким образом, у подавляющего большинства детей запоры носят функциональный характер. Для постановки диагноза «Запор» целесообразно использовать Римские критерии III. Диагноз функционального запора основывается на данных анамнеза и физикального обследования. Использование рентгенологических и прочих методов диагностики для выявления основного заболевания, способного быть причиной запора, включая инструментальные, целесообразно лишь при наличии т. н. тревожных признаков.

Лечение функционального запора направлено прежде всего на регулярное обучение пациентов и их родителей. Медикаментозная терапия используется как для ликвидации фекальной задержки, так и для длительной базисной терапии. В соответствии с мнением экспертов, поддерживающая терапия должна продолжаться как минимум 2 мес. Все симптомы запора должны отсутствовать как минимум в течение 1 мес перед отменой лечения. Лечение следует отменять постепенно.

Использование препаратов на основе ПЭГ рекомендовано в качестве терапии первой линии как для детей с фекальной задержкой в течение 3–6 дней, так и для длительного лечения запоров. Препараты лактулозы показаны в качестве терапии первой линии в случае невозможности использования препаратов ПЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты ПЭГ вызывают физиологичную стимуляцию перистальтики, увеличивая объем и размягчая кишечное содержимое за счет образования дополнительных водородных связей с молекулами воды и увеличения объема жидкости в химусе. Макрогол 4000, действующее вещество ПЭГ, не абсорбируется и не метаболизируется, т. е. не обладает системным действием, а, оказав физиологичное слабительное действие, выводится из организма в неизменном виде. При использовании ПЭГ не происходит раздражения хеморецепторов слизистой оболочки и ее повреждения даже при длительном применении препаратов, которые не вызывают привыкания и обеспечивают физиологичский акт дефекации.

При применении ПЭГ 4000 в течение 30 сут отмечена нормализация частоты стула у всех детей, а также исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности других симптомов запора. Оценка показателей ПЭГЭГ в динамике до и после лечения показала нарушение эвакуации в толстом кишечнике. При оценке в динамике электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта (Pi/PS) и коэффициента ритмичности ($K_{\text{ритм}}$) толстой кишки зарегистрированы признаки улучшения сократительной функции толстой кишки и более регулярная перистальтика.

Безусловным достоинством ПЭГ является эффект «обучения кишечника». Таким образом, препараты ПЭГ, в т. ч. Форлак, отвечают наивысшим критериям доказательной медицины с точки зрения эффективного и безопасного применения для лечения запоров в педиатрии.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

REFERENCES

1. Poenaru D., Roblin M., Duce S., Groll A., Pietak D., Spry K., Tompson J. The pediatric bowel management clinic: Initial results of a multidisciplinary approach of functional constipation in children. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32 (6): 843–848.
2. Constipation in children and young people. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE clinical guideline. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London. 2010.
3. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43 (3): 1–13.
4. Functional constipation and soiling in children. University of Michigan Health System. Functional constipation and soiling in children. *Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System.* 2003. 10 p.
5. Mugie S. M., Benninga M. A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25 (1): 3–18.
6. Sadovnichaya T. A. Osobennosti klinicheskoi kartiny khronicheskikh zaporov u detei doshkol'nogo vozrasta goroda Stavropolya. *Mat-ly XII Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii* [Features of the Clinical Picture of Chronic Constipation in Preschool Children in Stavropol. Proceedings of the XII Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia]. Moscow, 2005.
7. Komarova E. V., Petrova A. V., Potapov A. S., Podmarenkova L. F., Fomenko O. Yu., Dzhanaev Yu. A. *Ross. pediatrich. zhurn. — Russian pediatric journal.* 2007; 4: 28–30.
8. Erdes S. I., Matsukatova B. O., Revyakina S. A. *RMZh (Mat' i ditya) — Russian medical journal (Mother and Child).* 2011; 19 (3): 160–165.
9. Hyman P. E., Milla P. J., Benninga M. A., Davidson G. P., Fleisher D. F., Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1519–1526.
10. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J. S., Staiano A., Walker L. S. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1527–1537.
11. Tabbers M. M., Di Lorenzo C., Berger M. Y., Faure C., Langendam M. W., Nurko S., Staiano A., Vandenas Y., Benninga M. A. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. Clinical Guideline. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58 (2): 258–274.
12. Smirnova G. O., Siluyanov S. V. *Perifericheskaya elektrogastroenterografiya v klinicheskoi praktike: Pos. dlya vrachei* [Peripheral Electrogastroenterography in Clinical Practice: Manual for Physicians.]. Moscow, 2009. pp. 4–8.
13. Smirnova G. O., Siluyanov S. V. *Metod diagnostiki motornoj i evakuatornoj funktsii zheludochno-kishechnogo trakta: Metod. rekomendats* [Method of Diagnosis of Motor and Evacuation Function of the Gastrointestinal Tract: Method. Recommendations]. Moscow, 2010. pp. 2–11.
14. Ponomareva A. P., Rachkova N. S., Bel'mer S. V., Khavkin A. I. *Perifericheskaya elektrogastroenteromiografiya v detskoj gastroenterologii: Metod. aspekty* [Peripheral Electrogastroenteromyography in Pediatric Gastroenterology: Method. Aspects.]. Moscow, 2007. pp. 5–19.
15. Dronova O. B., Tret'yakov A. A., Kagan I. I., Shchetinin A. F. *Perifericheskaya komp'yuternaya elektrogastroenterografiya v diagnostike gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni: Pos. dlya vrachei* [Computer Peripheral Electrogastroenterography in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease: Manual for Physicians.]. Moscow, 2011. pp. 12–16.
16. Erdes S. I., Matsukatova B. O., Revyakina S. A., Kasanave E. V. *Ross. zhurn. gastroenter., gepatol., koloproktol. — Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology.* 2011; 21 (6): 23–32.
17. Loening-Baucke V., Pashankar D. S. A randomized, prospective, comparison study of polyethyleneglycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics.* 2006; 118: 528–535.
18. Voskuil W., de Lorijn F., Verwijs W., Hogeman P., Heijmans J., Makel W., Taminiu J., Benninga M. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut Motility.* 2004; 53: 1590–1594.
19. Youssef N. N., Peters J. M., Henderson W., Shultz-Peters S., Lockhart D. K., Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J. Pediatr.* 2002; 141 (3): 410–415.
20. Dupont C., Leluyer B., Amar F., Kalach N., Benhamou P. H., Mouterde O., Vannerom P. Y. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 178–185.
21. Wang Y., Wang B., Jiang X., Jiang M., Xu C., Shao C., Jia L., Huang Z., Xu X., Liu H., Shang L. PEG 4000 in the treatment of childhood constipation: a randomized, controlled, multicenter clinical study. *Exp. Ther. Med.* 2012; 3: 853–856.
22. Dupont C., Leluyer B., Maamri N., Morali A., Joye J. P., Fiorini J. M., Abdelatif A., Baranes C., Benoit S., Benssoussan A., Boussioux J. L., Boyer P., Brunet E., Delorme J., Francois-Cecchin S., Gottrand F., Grassart M., Hadji S., Kalidjian A., Languepin J., Leissler C., Lejay D., Livon D., Lopez J. P., Mougnot J. F., Risse J. C., Rizk C., Roumaneix D., Schirrer J., Thoron B., Kalach N. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (5): 625–633.
23. Thomson M. A., Jenkins H. R., Bisset W. M., Heuschkel R., Kalra D. S., Green M. R., Wilson D. C., Geraint M. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch. Dis. Childhood.* 2007; 92 (11): 996–1000.
24. Gomes P. B., Duarte M. A., Melo M. C. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol 4000 without electrolytes and magnesium hydroxide in the treatment of chronic functional constipation in children. *Jornal de Pediatria.* 2011; 87 (1): 24–28.
25. Rafati M., Karami H., Salehifar E., Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *DARU.* 2011; 19 (2): 154–158.
26. Gordon M., Naidoo K., Akobeng A. K., Thomas A. G. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evidence-Based Child Health: A Cochr. Rev. J.* 2013; 8 (1): 57–109.

27. Loening-Baucke V., Krishna R., Pashankar D.S. Polyethylene Glycol 3350 without Electrolytes for the Treatment of Functional Constipation in Infants and Toddlers. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39 (5): 536–539.
28. Cheremushkin S., Kucheryavii Yu., Goncharenko A., Sutugina E., Pakhomova O., Cheremushkina N., Lyubeznova I., Krivoborodova N. *Vrach — The Doctor.* 2013; 3: 58–62.
29. Babayan M.L., Khavkin A.I. *RMZh — Russian medical journal.* 2010; 5: 359–363.
30. Eremeeva A.V. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics.* 2013; 12 (4): 172–175.
31. Pijpers M., Bongers M., Benninga M., Berger M.Y. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 256–268.
32. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment and longterm follow-up. *Gut.* 1993; 34: 1400–1404.
33. Martinez-Costa C., Palao-Ortuno M.J., Alfaro Ponce B., Nunez Gomez F., Martinez-Rodriguez L., FerreFranch I., Brines Solanes J. Functional constipation: prospective study and treatment response. *Ann. Pediatr.* 2005; 63: 418–425.
34. Van Ginkel R., Reitsma J.B., Buller H.A., van Wijk M.P., Taminau J.A., Benninga M.A. Childhood constipation: longitudinal follow up beyond puberty. *Gastroenterology.* 2003; 125: 357–363.
35. Bongers M.E., Benninga M.A. Long-term follow-up and course of life in children with constipation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53 (Suppl. 2): 55–56.