

Особенности лекарственной терапии функциональных расстройств органов пищеварения у детей дошкольного и раннего школьного возраста

А.И. Хавкин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>, gastropedclin@gmail.com

В.П. Новикова², <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

М.М. Гурова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>, itely@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

В статье проведен анализ современных представлений о функциональных расстройствах органов пищеварения у детей, рассмотрены особенности классификации в соответствии с Римскими критериями и Российскими клиническими рекомендациями, представлена эволюция взглядов в контексте понимания общего патофизиологического механизма в виде нарушения взаимодействия на уровне оси «кишечник – мозг», которое приводит к нарушениям моторики различных отделов пищеварительного тракта, висцеральной гиперчувствительности, изменениям функций местной иммунной системы, дисбиозу кишечной микробиоты и сбою в обработке сигналов центральной нервной системой. Нарушения регуляции со стороны центральной нервной системы и энтеральной нервной системы вызывают функциональные расстройства пищеварения с болевым синдромом: синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию и центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром. Кроме того, в статье была рассмотрена российская версия рекомендаций вследствие различий в возможностях инструментальной и лабораторной диагностики, а также национальных особенностей регистрации, показаний и противопоказаний к применению лекарственных средств в детском возрасте. С учетом понимания механизмов развития функциональных расстройств органов пищеварения у детей представлены данные о роли тримебутина – универсального регулятора моторики разных отделов желудочно-кишечного тракта в развитии функциональных расстройств органов пищеварения, а также современные подходы к их предупреждению и коррекции с помощью препарата с доказанной эффективностью. По результатам многочисленных отечественных и зарубежных исследований доказана эффективность тримебутина при гиперкинетических и гипокинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника, снижении эвакуаторной функции желудка, нарушении сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа. Накопленный опыт определяет перспективы его использования в педиатрической практике.

Ключевые слова: функциональные расстройства органов пищеварения, дети, классификация, патогенетическая терапия, тримебутин, спазмолитики, энкефалины, эндорфины

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Гурова М.М. Особенности лекарственной терапии функциональных расстройств органов пищеварения у детей дошкольного и раннего школьного возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(12):92–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-215>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of drug therapy for functional gastrointestinal disorders in children of preschool and primary school age

Anatoly I. Khavkin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>, gastropedclin@gmail.com

Valeriya P. Novikova², <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Margarita M. Gurova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>, itely@mail.ru

¹ Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

The article explores modern concepts about functional gastrointestinal disorders in children, considers features of the classification according to the Rome criteria and Russian clinical guidelines, and presents the evolution of views in the context of understanding the general pathophysiological mechanism as impaired “gut-brain” interactions, which leads to

dysmotility in different parts of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, changes in the local immune system functions, dysbiosis of the gut microbiota and a failure of the central nervous system to process signals. Dysregulation of the central nervous system and the enteric nervous system causes functional gastrointestinal disorders with pain syndrome: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and centrally mediated abdominal pain syndrome. In addition, the article discusses the Russian version of the guidelines due to differences in the diagnostic instrumental and laboratory facilities, as well as national peculiarities of marketing authorization, indications and contraindications for drug use in children. Subject to understanding of the mechanisms of functional gastrointestinal disorders in children, the authors presented information on the role of trimebutine, a universal motility regulator of different parts of the gastrointestinal tract, in the development of functional gastrointestinal disorders, as well as modern approaches to their prevention and correction using a drug of proven efficacy. Numerous national and foreign studies proved the efficacy of trimebutine in hyperkinetic and hypokinetic movement disorders, decreased gastric evacuation function, and impaired gallbladder contractile function in patients with both hypomotor and hypermotor types of functional disorders. The accumulated experience determines the prospects for its use in pediatric practice.

Keywords: functional disorders of the digestive system, children, classification, pathogenetic therapy, trimebutin, antispasmodics, enkephalins, endorphins

For citation: Khavkin A.I., Novikova V.P., Gurova M.M. Features of drug therapy for functional gastrointestinal disorders in children of preschool and primary school age. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-215>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последнему определению, функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) представляют собой группу расстройств, которую объединяет общий патофизиологический механизм в виде нарушения взаимодействия кишечника и мозга, приводящее к нарушению моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменению мукозальной и иммунной функции, изменениям со стороны микробиоты кишечника и к нарушению обработки сигналов центральной нервной системой (ЦНС) [1].

Классификация функциональных расстройств органов пищеварения

Современная классификация ФРОП, предложенная Римским консенсусом (Римские критерии), основана на комбинации гастроинтестинальных симптомов в зависимости от анатомической области ЖКТ, вовлеченной в патологический процесс [2]. С 1990 г. Римские диагностические критерии неоднократно пересматривались, причем в 1997 г. в рамках подготовки Римского консенсуса II была создана педиатрическая рабочая группа, представившая в 1999 г. первый вариант критериев диагностики и лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей, а при подготовке Римских критериев III отдельно была выделена рубрика функциональных нарушений у младенцев и детей первых 4 лет жизни (G). Последние Римские критерии IV пересмотра являются основным согласительным документом на международном уровне, рассматривают функциональные гастроинтестинальные расстройства как нарушения взаимодействия кишечника и мозга (все материалы Римских критериев IV опубликованы в двухтомном руководстве, а основные статьи – в специализированном выпуске журнала

Gastroenterology) [3]. Российские клинические рекомендации «Функциональные расстройства органов пищеварения» созданы на основе разработанных экспертами Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) Римских критериев IV (2016 г.). Раздел диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у младенцев, детей и подростков переработан и дополнен с учетом национальных традиций медицинской науки и практики, особенностей отечественного здравоохранения и лекарственного обеспечения. Действующая в России возрастная периодизация предполагает выделение младенческого (до 1 года) и раннего (1–3 года) детского возраста в отличие от Римских критериев, где предлагается выделять возрастной диапазон от рождения до 4 лет, который объединяет три периода детства согласно отечественной возрастной периодизации. Для детей первого года жизни характерны такие функциональные расстройства, как младенческие срыгивания, колика, дисхезия, которые не встречаются у детей старше года. Такая форма ФРОП, как билиарная дисфункция, вообще не включена в педиатрические разделы Римских критериев 2016 г., хотя в многолетних традициях отечественной педиатрии принято выделять функциональные расстройства билиарного тракта, протекающие с абдоминальной болью. Кроме того, в возрастную группу от 1 до 3 лет включена такая форма ФРОП, как функциональная абдоминальная боль (ФАБ), т. к. нельзя отрицать наличие более функциональной природы в этой возрастной группе, хотя в Римских критериях эта форма ФРОП у детей до 4 лет не предусмотрена. Еще одной веской причиной создания российской версии рекомендаций являются различия в возможностях инструментальной и лабораторной диагностики [4, 5], а также национальные особенности регистрации, показания и противопоказания к применению лекарственных средств в детском

возрасте. Ряд рекомендуемых Римскими критериями препаратов не зарегистрирован для применения в России, другие лекарственные средства имеют возрастные ограничения к применению.

Особенности классификации функциональных расстройств в соответствии с Римскими критериями и Российскими клиническими рекомендациями представлены в табл. 1.

ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Особое место среди ФРОП занимают функциональные заболевания с болевым синдромом: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия и центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром. В патогенезе данных состояний ведущее значение отводится нарушению регуляции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и энтеральной нервной системы (ЭНС) [3]. Нервный контроль физиологических функций ЖКТ осуществляется через обширную сеть нейронов ЭНС, которые, в свою очередь, взаимодействуют с вегетативными нервными и соматическими нервными волокнами, объединяющими ЭНС с вегетативной нервной системой (ВНС) и ЦНС в регулирующий контур [6]. Наряду с нервной системой, в регуляции моторики ЖКТ принимает участие эндокринная система, иммунная система, связанная с кишечником, и кишечная микробиота [7]. Взаимодействие «кишечник – нервная система (НС)» является двунаправленным, т. к. кишечник также отправляет информацию через различные сигнальные пути. Принимая во внимание роль кишечной микробиоты в регуляции работы как кишечника, так и НС, ось «кишечник – ЦНС» дополнена кишечной микробиотой и рассматривается в настоящее время как ось «микробиота – кишечник – ЦНС». Кишечная микробиота влияет на функционирование ЦНС через нейронные, эндокринные и иммунные сигнальные каналы. В то же время ЦНС может влиять на микробиоту кишечника непосредственно через экспрессию гена вирулентности, индуцированную медиатором стресса, и косвенно – через ВНС-опосредованный контроль моторной функции кишечника [8]. Кроме того, ЭНС может непосредственно модулировать микробный состав за счет изменений секреции, подвижности, проницаемости кишечника и иммунологической защиты.

Афферентная ветвь блуждающего нерва является основным нервным каналом, через который информация из пищеварительной системы поступает в ядро солитарного тракта далее в ретикулярную формацию и структуры, регулирующие эмоции в мозге млекопитающих [9]. Блуждающий нерв может воспринимать микробные сигналы в виде бактериальных метаболитов или подвергаться влиянию через опосредованную микробиотой модуляцию энтероэндокринных (ЕЕС) и энтерохромаффинных (ЕСС) клеток в эпителии кишечника [10]. Кишечные бактерии продуцируют метаболиты – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (бутират, пропионат, ацетат

● **Таблица 1.** Классификация функциональных расстройств в соответствии с Римскими критериями и Российскими клиническими рекомендациями

● **Table 1.** Functional GI disorders classification according to the Rome IV criteria and Russian clinical guidelines

Римские критерии IV	Российские рекомендации
<i>Г. ФРОП у детей раннего возраста (от 0 до 3 лет)</i>	<i>А. ФРОП у младенцев (до 1 года)</i>
Младенческие срыгивания	Младенческие срыгивания
Синдром руминации	Младенческие колики
Синдром циклических рвот	Младенческая дискезия
	Функциональные запоры
Младенческие колики	<i>Б. ФРОП у детей раннего возраста (1 – 3 года)</i>
Функциональная диарея	Синдром циклических рвот
Младенческая дискезия	Функциональные абдоминальные боли
Функциональные запоры	Функциональные запоры
<i>Н. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)</i>	<i>В. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)</i>
Функциональные расстройства с тошнотой и рвотой	Функциональные расстройства с тошнотой и рвотой
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром циклической рвоты • Функциональная тошнота и функциональная рвота – функциональная тошнота – функциональная рвота 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром циклической рвоты • Функциональная тошнота и функциональная рвота – функциональная тошнота – функциональная рвота
Функциональные расстройства с абдоминальной болью	Функциональные расстройства с абдоминальной болью
<ul style="list-style-type: none"> • Функциональная диспепсия • Синдром раздраженного кишечника • Абдоминальная мигрень • Функциональная абдоминальная боль 	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональная диспепсия • Синдром раздраженного кишечника • Функциональная абдоминальная боль • Билиарная дисфункция
Функциональные расстройства дефекации	Функциональные расстройства дефекации
<ul style="list-style-type: none"> • Функциональные запоры • Неретенционное недержание кала 	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональные запоры

и валерат), которые регулируют физиологические функции кишечника, в том числе моторику, секрецию и выраженность воспалительной реакции через родственные им рецепторы свободных жирных кислот (FFAR) [11], рецепторы серотонина (5-НТ3, 5-НТ4) и другие пептидные рецепторы кишечника [10, 12]. Основным регулятором передачи сигналов в оси «микробиота – кишечник – мозг» является серотонин (5-НТ) [13].

КЦЖК, продуцируемые кишечными бактериями, непосредственно стимулируют триптофангидроксилазу-1 (ТНН1), что приводит к секреции 5-НТ из энтерохромаффинных клеток (ЕСС) кишечника. 5-НТ, высвобождаемый через базальную мембрану ЕСС-клеток, взаимодействует с рецепторами нейронов ЭНС, модулируя подвижность, развитие и дифференцировку нейронов.

Продуцируемые кишечными бактериями КЦЖК могут напрямую стимулировать рецепторы свободных жирных кислот на нескольких типах клеток, включая эпителиальные клетки, ЕСС, иммунные клетки и нервные клетки, блуждающий нерв и первичные афферентные нейроны. Эта передача сигналов может также модулировать нисходящую регуляцию моторики, секреции и передачи сигналов кишечника и мозга [13]. Открытие оси «кишечник – мозг – микробиом» обозначило в качестве мишени терапии в лечении ФРОП коррекцию микробиоты [14, 15].

Наряду с перечисленными выше механизмами, передача сигналов осуществляется также с помощью опиоидных рецепторов [16], которые принадлежат к суперсемейству семиспиральных трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [17]. Они экспрессируются по всей нервной системе и периферическим тканям и играют решающую роль в антиноцицепции и обезболивании. Существует три основных подтипа опиоидных рецепторов: мю- (μ), дельта- (δ) и каппа- (κ) опиоидные рецепторы (также называемые MOR, DOR и KOR соответственно), среди которых MOR играет преобладающую роль в анальгезии [18, 19]. Опиоидные рецепторы активируются как эндогенными опиоидными пептидами (динорфин и энкефалин), так и экзогенными синтетическими препаратами – опиоидными и агонистами всех трех типов периферических опиоидных рецепторов [20, 21]. После активации рецепторов инициируются множественные внутриклеточные эффекты, включая ингибирование аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), подавление Ca^{2+} -каналов, стимуляция К-каналов и активация фосфолипазы С (PLC) и протеинкиназы С (PKC), которые вместе ингибируют высвобождение пресинаптических нейротрансмиттеров, индуцируют постсинаптическую гиперполяризацию и снижают возбудимость нейронов [18, 22].

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов является Тримебутин – 2-(диметиламино)-2-фенил-бутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты, синтезированный в 1969 г. [23]. Стимуляция κ -рецепторов приводит к снижению сократительной активности желудочно-кишечного тракта, а стимуляция μ - и δ -рецепторов вызывает повышение моторной активности.

Тримебутин оказывает селективное прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы миоцитов и ганглиев ЭНС [24, 25]. Кроме того, он оказывает влияние на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, способствуя высвобождению гастроинтестинальных гормонов – мотилина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), гастрина и глюкагона, обладающих прокинетиическим потенциалом [24, 26, 27].

Тримебутин является универсальным регулятором моторики разных отделов ЖКТ, эффективным при

гиперкинетиических и гипокинетиических формах нарушений моторной деятельности кишечника, при снижении эвакуаторной функции желудка, нарушении сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа [28–31]. Кроме коррекции моторной функции, тримебутин оказывает непосредственный спазмолитический и анальгезирующий эффекты, обусловленные воздействием на Na^{+} -каналы [32]. Имеются сообщения, что местное обезболивающее действие тримебутина в 17 раз превышает действие лидокаина [33]. Также он воздействует на антиноцицептивную систему организма, повышая порог восприятия болевой чувствительности, модифицируя выраженность болевой реакции и снижая чувствительность рецепторов к медиаторам воспаления [23].

Поскольку нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность в настоящее время считаются доказанными патогенетическим факторам ФГИР [34], то применение тримебутина при функциональных заболеваниях ЖКТ обосновано как в терапевтической, так и в педиатрической практике. Назначение тримебутина рекомендовано целым рядом согласительных документов: Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА), Союзом педиатров России и Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов [5, 35–37]. Доказана эффективность препарата при лечении синдрома раздраженного кишечника [38–41], функциональной диспепсии [42, 43], функциональных запоров [44, 45], билиарных дисфункций [29, 46] и сочетанных функциональных заболеваний (т. н. «синдрома перекреста») [30, 47, 48].

Авторы различных публикаций относили тримебутин к различным фармакологическим группам в зависимости от механизма влияния на ЖКТ в проводимых исследованиях: к прокинетикам – при изучении его влияния при гипокинетиических расстройствах ЖКТ [43–45, 49], к группе спазмолитиков – при изучении действия тримебутина на гиперкинетиические расстройства моторики и выраженность абдоминальной боли [39]. По фармакологическому указателю тримебутин относится к группам «Спазмолитики миотропные» и «Стимуляторы моторики ЖКТ, в т. ч. рвотные средства». Сравнительные исследования клинической эффективности тримебутина и других спазмолитиков – пинаверия бромид [50], мебеверина [51, 52] и феноверина [53] показали сходные результаты. Между тем по механизму действия, селективности, возрастным ограничениям тримебутин имеет существенные преимущества перед другими спазмолитиками (табл. 2). Благодаря своему механизму действия тримебутин не маскирует «острый живот», и его назначение при абдоминальной боли безопасно. Кроме того, тримебутин можно назначать у детей с 3 лет.

Согласно многочисленным обзорам [48, 60–62], применение тримебутина у детей с СРК и абдоминальной болью высокоэффективно (имеет уровень доказательности В) и безопасно. В исследовании [53] был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика спазмолитиков
 ● **Table 2.** Comparative analysis of antispasmodics

Характеристики	Дротаверин [54]	Тримебутин [55, 56]	Мебеверин [57]	Гимекромон [58]	Гиосцина бутилбромид [59]
Действие	Спазмолитическое	Прокинетическое Спазмолитическое Нормализация висцеральной чувствительности	Спазмолитическое	Спазмолитическое и желчегонное	Спазмолитическое
Селективность	Не селективен, действует также на мочевыводящие пути, матку и сосуды	Селективен в отношении ЖКТ	Селективен в отношении ЖКТ	Селективен в отношении желчевыводящих путей	Не селективен, действует также на мочевыводящие пути
Включен в Римские критерии IV, раздел, посвященный ФЗ ЖП	Нет	Да	Нет	Нет	Да
С какого возраста разрешен	С 6 лет	С 3 лет	С 18 лет	С 7 лет	С 6 лет

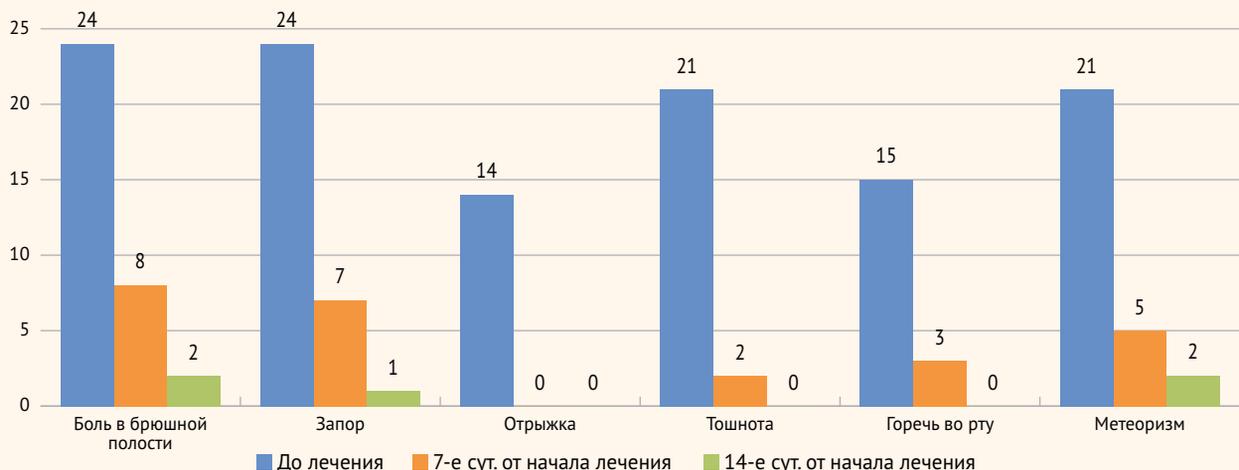
моторики желудочно-кишечного тракта. В турецком исследовании [56] у 345 детей (4–18 лет) с СРК терапия тримебутином была эффективна у 94,9% пациентов группы тримебутина по сравнению с 20,5% пациентов группы сравнения, в которой использовались немедикаментозные методы ($p < 0,0001$). В российском сравнительном исследовании оценки эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника, у детей с СРК наиболее выраженный эффект от купирования болей в животе был достигнут в группе комбинированной терапии (тримебутин + пробиотик) [63]. В другом российском исследовании у детей с СРК с запорами и нарушениями кишечного микробиоценоза применение тримебутина и пребиотика инулина с масляной кислотой эффективно способствовало улучшению состояния пациентов, нормализации состава кишечной микрофлоры и спектра короткоцепочечных жирных кислот [64–67]. Эффективность и безопасность тримебутина в педиатрической практике при лечении СРК и других функциональных нарушений ЖКТ, сопровождающихся болевым синдромом, отмечена и в других отечественных исследованиях [68, 69] (*рис.*).

Применение тримебутина у детей с atopическим дерматитом в составе комплексной терапии функциональных нарушений моторики органов пищеварения повышает общую эффективность лечения atopического дерматита [66]. Обосновано применение тримебутина для лечения пациентов детского и подросткового возраста с ГЭРБ [70], функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [68], хроническим панкреатитом [71].

На российском рынке молекула тримебутина представлена препаратом Необутин®, разрешенным к применению у детей с 3-х лет. С 2023 г. в арсенале врачей появилась новая форма выпуска препарата Необутин® в виде гранул для приготовления суспензии в порционных пакетиках. Преимущество новой формы выпуска – стандартизированная дозировка препарата: 1 пакетик (25 мг) = 1 доза для ребенка 3–5 лет. Согласно инструкции, гранулы для приготовления суспензии разводятся непосредственно перед приемом в 100 мл воды. Напиток имеет приятный апельсиновый вкус, который нравится детям, что облегчает прием препарата. Важно, что форма выпуска в виде порционных пакетиков исключает возможность микробной контаминации препарата в процессе использования.

● **Рисунок.** Динамика выраженности клинических проявлений функциональных заболеваний ЖКТ

● **Figure.** Changes in clinical symptom severity of functional GI diseases



Примечание: n = 24 от 6 до 18 лет. Прием тримебутина 3 раза в день на протяжении 14 дней.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что Необутин® доступен в педиатрической практике в трех дозировках и двух лекарственных формах: таблетки 100 мг, таблетки 200 мг, гранулы для приготовления суспензии 25 мг. Это позволяет подобрать оптимальный вариант для детей разного возраста: детям 3–5 лет – по 25 мг (1/4 таблетки или 1 пакетик гранул для приготовления суспензии) 3 р/д; детям 5–12 лет – по 50 мг (1/2 таблетки или 2 пакетика гранул для приготовления суспензии) 3 р/д; детям старше 12 лет и взрослым – по 100/200 мг 3 р/д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в заключение еще раз необходимо подчеркнуть, что тримебутин, благодаря своим фармакологическим эффектам, является универсальным регулятором

моторики разных отделов ЖКТ. Как показали многочисленные отечественные и зарубежные исследования, тримебутин эффективен при гиперкинетических и гипокинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника, снижении эвакуаторной функции желудка, нарушении сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа, оказывает анальгезирующее действие, обусловленное воздействием на Na⁺-каналы, повышая порог восприятия болевой чувствительности, модифицируя выраженность болевой реакции и снижая чувствительность рецепторов к медиаторам воспаления.



Поступила / Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2023

Принята в печать / Accepted 18.06.2023

Список литературы / References

1. Бельмер С.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Налётов А.В., Нижевич А.А. и др. Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(1):98–107. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107>.
Belmer S.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nalyotov A.V., Nizhevich A.A. et al. Irritable bowel syndrome in children: evolution of manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(1):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107>.
2. Drossman D.A., Thompson W.G., Talley N.J., Funch-Jensen P., Janssens J., Whitehead W.E. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int*. 1990;3(4):159–172. Available at: <https://theromefoundation.org/wp-content/uploads/1196.pdf>.
3. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
4. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П. и др. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2019;(6):27–48. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P. et al. Draft clinical guidelines of the Russian Society of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Pediatric Nutrition*. 2019;(6):27–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
5. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;(S1):1–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uwyhql>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P. et al. Functional gastrointestinal disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;(S1):1–64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uwyhql>.
6. Margolis K.G., Gershon M.D., Bogunovic M. Cellular Organization of Neuroimmune Interactions in the Gastrointestinal Tract. *Trends Immunol*. 2016;37(7):487–501. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.05.003>.
7. Browning K.N., Travaagli R.A. Central control of gastrointestinal motility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(1):11–16. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000449>.
8. Osadchiy V., Martin C.R., Mayer E.A. Gut Microbiome and Modulation of CNS Function. *Compr Physiol*. 2019;10(1):57–72. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180031>.
9. Han W., Tellez L.A., Perkins M.H., Perez I.O., Qu T., Ferreira J. et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 2018;175(3):665–678.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>.
10. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>.
11. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
12. Bhattarai Y., Williams B.B., Battaglioli E.J., Whitaker W.R., Till L., Grover M. et al. Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):775–785.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.004>.
13. Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>.
14. Dale H.F., Rasmussen S.H., Asiller Ö.Ö., Lied G.A. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(9):2048. <https://doi.org/10.3390/nu11092048>.
15. Levy E.I., De Geyter C., Ouald Chaib A., Aman B.A., Hegar B., Vandenplas Y. How to manage irritable bowel syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2022;111(1):24–34. <https://doi.org/10.1111/apa.16107>.
16. Zhang P., Yang M., Chen C., Liu L., Wei X., Zeng S. Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Front Immunol*. 2020;11:1455. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01455>.
17. Katritch V., Cherezov V., Stevens R.C. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:531–556. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923>.
18. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med*. 2016;67:433–451. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100>.
19. Shang Y., Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015;765(Pt B):206–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.012>.
20. Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953–990. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940>.
21. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет*. 2016;(19):82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-82-86>.
Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(19):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-82-86>.
22. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>.
23. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0600-7>.
24. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. М.: Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов; 2021. 64 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46699178>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. *Functional gastrointestinal disorders in children: guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. Moscow; 2021. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46699178>.
25. Булгаков С.А., Белоусова Е.Л. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2011;(2):26–31. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8035>.

- Belousova E.A., Bulgakov S.A. Medicinal Agents – Opiate Receptors Ligands And Their Use In Gastroenterology. *Farmateka*. 2011;(2):26–31. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8035>.
26. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы детской диетологии*. 2014;(4):4–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22857092>.
 - Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zvyagin A.A. et al. Diagnosis and tactics of treatment of children with functional constipation (Recommendations of the society of paediatric gastroenterologists). *Pediatric Nutrition*. 2014;(4):4–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22857092>.
 27. Минущкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Балькина В.В., Кручинина М.А. Тримебутин при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2011;(8):46–51. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/91b/91b986c72f662fd4ae4f60b3c5abf226.pdf>.
 - Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ardatskaya M.D., Balykina V.V., Kruchinina M.A. Trimebutine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2011;(8):46–51. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/91b/91b986c72f662fd4ae4f60b3c5abf226.pdf>.
 28. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011;(1):19–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16388080>.
 - Bulgakov S.A. Opioid receptor agonists in the treatment of gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;(1):19–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16388080>.
 29. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;(5):12–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12925234>.
 - Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Therapeutic potential of trimebutine in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;(5):12–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12925234>.
 30. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11941952>.
 31. Яковенко Э.П., Агафонов А.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*. 2014;(2):56. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
 - Yakovenko E.P., Agafonov A.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Trimebutine: opioid receptor agonist in the treatment of functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):56. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
 32. Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monomodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391–1397. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10336531>.
 33. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. История и современная реальность. *Вопросы детской диетологии*. 2022;(3):60–66. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-3-60-66>.
 - Gurova M.M., Novikova V.P., Khavkin A.I. Functional gastrointestinal disorders. History and current reality. *Pediatric Nutrition*. 2022;(3):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-3-60-66>.
 34. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с. Режим доступа: <https://gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-filimonov-2016.pdf>.
 - Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the core gastrointestinal symptoms and syndromes*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-filimonov-2016.pdf>.
 35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9385?ysclid=liya0ojcfc760716318>.
 - Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9385?ysclid=liya0ojcfc760716318>.
 36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;(3):63–80. Режим доступа: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
 - Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;(3):63–80. (In Russ.) Available at: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
 37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Подкаменев А.В., Вишнёва Е.А., Кайтукова Е.В., Комарова Е.В. и др. *Желчнокаменная болезнь у детей: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%96%D0%9A%D0%91%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_%D0%A1%D0%9F%D0%A0_1.06.2021.pdf.
 - Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Podkamenev A.V., Vishnyova E.A., Kaytukova E.V., Komarova E.V. et al. *Gallstone disease in children: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%96%D0%9A%D0%91_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_%D0%A1%D0%9F%D0%A0_1.06.2021.pdf.
 38. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(5):499–510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00322.x>.
 39. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355–361. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x>.
 40. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.
 41. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2012.04.002>.
 42. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N., Yan R., Li H.J., Lin Y.H., Zeng Z.Y. A randomized and case-control clinical study on trimebutine malate in treating functional dyspepsia colexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007;46(11):899–902. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261269>.
 43. Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K., Kusunoki H., Kamada T., Ito M. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):304–310. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x>.
 44. Schang J.C., Devroede G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(4):330–336. <https://doi.org/10.1007/BF02053934>.
 45. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. *Фарматека*. 2010;(15):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15489144>.
 - Belousova E.A. Idiopathic slow-transit constipation: mechanisms of development and treatment potentials. *Farmateka*. 2010;(15):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15489144>.
 46. Barthet M., Bouvier M., Pecout C., Berdah S., Viviani X., Mambrini P. et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):647–652. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00346.x>.
 47. Новикова В.П., Хавкин А.И. Функциональный метеоризм у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2021;(6):44–54. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-diologii/2021/tom-19-nomer-6/43106?ysclid=liyavzi1a100581455>.
 - Novikova V.P., Khavkin A.I. Functional abdominal bloating in children. *Pediatric Nutrition*. 2021;(6):44–54. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-diologii/2021/tom-19-nomer-6/43106?ysclid=liyavzi1a100581455>.
 48. Huertas-Ceballos A., Logan S., Bennett C., Macarthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003017.pub2>.
 49. Moshal M.G., Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res*. 1979;7(3):231–234. <https://doi.org/10.1177/030006057900700311>.
 50. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines.

- Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985535>.
51. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin.* 1980;6(6):437–443. <https://doi.org/10.1185/03007998009109464>.
 52. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., Ishaque S.M. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J.* 2014;23(1):105–113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584382>.
 53. Kang S.H., Jeon Y.T., Koo J.S., Koo Y.S., Kim K.O., Kim Y.S. et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol.* 2013;62(5):278–287. <https://doi.org/10.4166/kjg.2013.62.5.278>.
 54. Хавкин А.И. *Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста.* М.: 2000. 71 с. Khavkin A.I. *Functional gastrointestinal disorders in infants.* Moscow; 2000. 71 p. (In Russ.)
 55. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Вольнец Г.В., Жихарева Н.С. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии. *Справочник педиатра.* 2006;(2):17–32. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1919?ysclid=liy9h3f6f180629728>. Khavkin A.I., Bel'mer S.V., Volynets G.V., Zhikhareva N.S. Functional gastrointestinal diseases in children. Principles of rational therapy. *Spravochnik Pediatra.* 2006;(2):17–32. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1919?ysclid=liy9h3f6f180629728>.
 56. Karabulut G.S., Beşer O.F., Erginöz E., Kutlu T., Cokuğraş F.Ç., Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):90–93. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.90>.
 57. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы практической педиатрии.* 2014;(5):62–76. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7981>. Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zvyagin A.A. et al. Diagnosis and management of children with functional constipation (guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterology). *Clinical Practice in Pediatrics.* 2014;(5):62–76. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7981>.
 58. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Функциональная абдоминальная боль у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2021;(2):62–75. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/94e/94e07fc9d76b5f7d8c64c6da27f75ac2.pdf?ysclid=liy9h3f6f180629728>. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Functional abdominal pain in children. *Pediatric Nutrition.* 2021;(2):62–75. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/94e/94e07fc9d76b5f7d8c64c6da27f75ac2.pdf?ysclid=liy9h3f6f180629728>.
 59. Бельмер С.В., Вольнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;(6):133–144. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144>. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;(6):133–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144>.
 60. Бельмер С.В., Вольнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;(5):100–111. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111>. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;(5):100–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111>.
 61. Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. *Функциональные заболевания органов пищеварения у детей.* Алматы: Коммерческий отдел газеты «Казахстанская правда»; 1994. 191 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38508332>. Kapustin A.V., Khavkin A.I., Izachik Yu.A. *Functional gastrointestinal diseases in children.* Almaty: Commercial Department of The Kazakhstanskaya Pravda; 1994. 191 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38508332>.
 62. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации).* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 224 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/13331>. Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. *Functional gastrointestinal disorders in children. Principles of diagnosis and treatment (international and national guidelines).* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 224 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/13331>.
 63. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Педиатр.* 2013;(3):29–35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-mehanizmov-razvitiya-i-lecheniya-sindroma-razdrzhenhogo-kishechnika>. Tipikina M.Yu., Korniyenko Ye.A. New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2013;(3):29–35. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-mehanizmov-razvitiya-i-lecheniya-sindroma-razdrzhenhogo-kishechnika>.
 64. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV).* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 160 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30563294>. Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. *Functional gastrointestinal disorders in children. Principles of diagnosis and treatment (in view of the Rome IV criteria).* Moscow: GEOTAR-Media 2018. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30563294>.
 65. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Вольнец Г.В. и др. *Болезни кишечника у детей.* М.: Медпрактика-М; 2018. Том 1, 436 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35100506>. Belmer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bekhtereva M.K., Volynets G.V. et al. *Bowel diseases in children.* Moscow: Medpraktika-M; 2018. Vol. 1, 436 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35100506>.
 66. Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатовская М.Д. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при atopическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2015;(4):5–10. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8904>. Korotkiy N.G., Narinskaya N.M., Belmer S.V., Ardatskaya M.D. Management of functional disorders of gastrointestinal motility in atopic dermatitis in children. *Pediatric Nutrition.* 2015;(4):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8904>.
 67. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Приворотский В.Ф., Хавкин А.И. (ред.). *Болезни пищевода у детей.* 2-е изд., пер. и доп. М.: Медпрактика-М; 2020. 328 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42731852>. Belmer S.V., Razumovskiy A.Yu., Privorotskiy V.F., Khavkin A.I. (eds.). *Diseases of the esophagus in children.* 2nd ed., revised and extended. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 328 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42731852>.
 68. Шадрин О.Г., Платонова Е.М., Гарынычева Т.А. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. *Здоровье ребенка.* 2012;(5):21–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18039444>. Shadrin O.G., Platonova Ye.M., Garynycheva T.A. New opportunities for treatment of combined functional gastrointestinal disorders in children. *Child's Health.* 2012;(5):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18039444>.
 69. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волея Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского гастроэнтерологического общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(8):5–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volei B.A., Korochanskaya N.V., Lyalyukova E.A., Mokshina M.V. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(8):5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
 70. Акопян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф., Ардатовская М.Д., Щиголева Н.Е., Калинцева В.А. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Доктор.Ру.* 2014;(11):45–49. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7505>. Akopyan A.N., Belmer S.V., Vykhristyuk O.F., Ardatskaya M.D., Tshigoleva N.E., Kalintseva V.A. Gastroesophageal reflux and gastrointestinal-motility disorders. *Doktor.Ru.* 2014;(11):45–49. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7505>.
 71. Лембрик И.С. Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014;(4):120–123. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1076>. Lembrick I.S. Effectiveness of trimebutine maleate for comprehensive treatment of chronic pancreatitis in children. *Pediatric Pharmacology.* 2014;(4):120–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1076>.

Информация об авторах:

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; khavkin@nikid.ru

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры педиатрии с курсом детской хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; itely@mail.ru

Information about the authors:

Anatoly I. Khavkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Chief Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; khavkin@nikid.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Margarita M. Gurova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Professor, Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; itely@mail.ru

Необутин®

СПАЗМОЛИТИК С ПРОКИНЕТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ

РАБОТАЕТ ТОЛЬКО В ЖКТ*

И НА ВСЕМ ЕГО ПРОТЯЖЕНИИ

НОВИНКА



**ГРАНУЛЫ ДЛЯ
ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ**



Удобно принимать¹
1 пакетик = 1 доза



Приятный
апельсиновый вкус



Удобно хранить
и брать с собой

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ В КАЖДОМ ПАКЕТИКЕ

→ Спазмолитическое

Помогает устранить спазм, действуя только на рецепторы ЖКТ

1

→ Обезболивающее

Помогает устранить боль в животе через 20 минут после приема²

2

→ Регулирующее моторику

Оказывает действие на всем протяжении ЖКТ, нормализует моторику кишечника и стул

3

*желудочно-кишечный тракт

1. Листок-вкладыш препарата Необутин® гранулы для приготовления суспензии РУ-001370.

2. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет 2016; 19: 82-86.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ