

И.А. Беляева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, Т.В. Потехина¹

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

¹Научный центр здоровья детей, ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Младенческие колики относятся к числу наиболее частых, но при этом наименее изученных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени нет определенности, как в понимании сущности данного состояния, так и в подходах к его коррекции. В то же время младенческий плач вызывает тревогу у родителей, заставляя их обращаться за профессиональной помощью и нести значительные расходы на медицинское обслуживание, а врача, порой необоснованно, прибегать к диетической и медикаментозной коррекции. В статье на основе анализа современной литературы изложены основные представления о причинах возникновения, патогенезе и критериях диагностики кишечных коликов у детей грудного возраста.

Ключевые слова: новорожденный, грудные дети, младенческая колика, кишечник, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, пробиотики.

Baby colic are among the most common, but least studied functional disorders of the gastrointestinal tract. So far, there is no certain understanding of the nature of the condition and of the approaches to its correction. At the same time, infant crying is a concern for parents, which forces them to seek professional help and incur substantial medical expenses, and doctor, sometimes unnecessarily, to resort to dietary and medical correction. In this paper, based on the analysis of contemporary literature, the basic concepts of the causes, pathogenesis and diagnostic criteria for colic in infants are provided.

Key words: newborn, infants, infant colic, intestine, functional disorders of the gastrointestinal tract, probiotics.

Боли в животе (колики) – одна из основных жалоб, с которой родители грудных детей обращаются к врачу-педиатру.

Термин «колика» – происходит от греческого слова «коликос», что означает «боль в толстой кишке». У 90–95% грудных детей абдоминальные кишечные колики (КК) носят функциональный характер, лишь у 5–10% связаны с органической патологией [1].

Основным симптомом КК является приступ резкого беспокойства ребенка, который сопровождается продолжительным криком, длительностью иногда до нескольких часов. Именно длительность плача (не менее 3 ч в сутки) является главным диагностическим признаком КК.

Как правило, КК возникают у младенцев к концу 2-й–началу 3-й недели жизни, обычно имеют продолжительность в течение 3 последующих месяцев жизни.

Не вызывая в большинстве случаев тяжелых нарушений в состоянии здоровья ребенка, КК

тем не менее существенно нарушает психологический комфорт в окружении новорожденного младенца, значительно снижая качество жизни всей семьи. Длительный плач ребенка может также вызвать другие неблагоприятные последствия, в т.ч. психологическое истощение родителей и депрессии [2], преждевременное прекращение грудного вскармливания, потому что родители приписывают плач голоду ребенка [3], чрезмерный набор веса младенцем, так как родители начинают перекармливать ребенка для управления плачем [4], и в небольшом числе случаев синдром «тряски» младенца или другого жестокого обращения с детьми [5, 6].

Для постановки диагноза КК в 2006 г. Международным консенсусом были приняты критерии, получившие название Римских критериев III:

- 1) приступы беспокойства и плача, которые возникают и исчезают без какой-либо причины;
- 2) эпизоды продолжаются 3 ч и более в день

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна – д.м.н., зав. отделением для недоношенных детей ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: Россия, 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1

Тел.: (499) 134-15-19, E-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила 15.10.14, принята к печати 29.10.14.

и повторяются не реже 3 дней в неделю на протяжении хотя бы одной недели;

3) отсутствует отставание в развитии.

Однако некоторыми авторами [7] ставится под сомнение научная обоснованность и диагностическая ценность продолжительности, интенсивности и частоты плача как критерия постановки диагноза «кишечные колики». Их мнение основывается на субъективности восприятия младенческого плача родителями, которые предоставляют подобную информацию врачу. Более того, нет никаких доказательств, что ребенок, который плачет в течение 3 ч в день, имеет более серьезную проблему, чем тот, кто плачет 2 ч 50 мин в день. Авторы призывают к созданию более эффективных диагностических схем, которые были бы надежными и практичными для регулярного использования клиницистами [7].

Единой точки зрения на этиологию младенческих ЖК (МКК) нет до настоящего времени [8]. Более того, продолжают вызывать дискуссию вопросы: являются ли МКК нарушением? И если это нарушение, то относится ли оно к кишечнику, что и подразумевается под словом «колики»? Иначе говоря, имеется ли доказательная основа для колик или мы имеем дело только с «ощущениями» в кишечнике?

В последние годы благодаря многочисленным исследованиям в детской гастроэнтерологии появляется все больше доказательств раннего программирования структуры и функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) прежде всего в результате взаимодействия между кишечной микрофлорой, энтеральной нервной системой (ЭНС) (enteric nervous system – ENS) и центральной и вегетативной нервными системами.

Изучая механизмы программирования, A. Burns и N. Thapar [9] рассматривают внутриутробные и постнатальные события, связанные с ЭНС, которая регулирует кишечную секрецию, кровообращение, чувствительность и координацию моторики.

Роль ЭНС в регуляции функций ЖКТ и формировании висцеральной гиперчувствительности

A. Burns и N. Thapar указывают, что разнообразные функции ЖКТ регулируются целым рядом систем, в т.ч. ЦНС, нейроэндокринными и нейроиммунными системами, симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системой (ВНС), кишечной микрофлорой, и ЭНС. Вместе эти компоненты образуют интегрированную сеть, которая позволяет сигналам мозга влиять на локальные функции кишечника и сигналам из кишечника – на функции мозга. Эту двустороннюю связь, имеющую жизненно важное значение для гомеостаза, обычно рассматривают как ось мозг–кишечник–кишечная микробиота, признавая важность кишечной микрофлоры [10]. Хотя каждая из вышеперече-

численных систем играет важную роль в регуляции функциональной активности кишечника, авторы акцентируют внимание на ЭНС как ключевом компоненте оси, которая непосредственно контролирует функции ЖКТ.

ЭНС состоит из разветвленной сети нейронов и глиальных клеток, расположенной в виде взаимосвязанных сплетений в мышечной оболочке кишечника (Ауэрбаховское сплетение) и в подслизистом слое (Мейснеровское сплетение), распределенном между гладкомышечными волокнами стенки кишечника. Нейроны мышечной оболочки в первую очередь участвуют в контроле двигательной функции кишечника, в то время как нейроны подслизистого сплетения в основном регулируют функции слизистой оболочки, такие как секреция электролитов и гормонов, обмен жидкости через поверхность слизистой оболочки [11]. Хотя кишка получает внешние сигналы от парасимпатической и симпатической нервной системы, внутренние механизмы в ЭНС способны генерировать рефлекторную сократительную активность кишечника совершенно независимо. Это выделяет ЭНС из других отделов нервной системы, благодаря чему ее именуют «второй мозг».

Значительное количество изменений в ЭНС происходит во время эмбрионального периода, когда создаются соответствующие нейронные подтипы, функциональные взаимосвязи и координируемая электрическая активность.

Изменения, связанные с созреванием, происходят в ЭНС не только до рождения, но и продолжаются в постнатальном периоде. Созревают паттерны моторной активности, кишка продолжает расти и удлиняться в младенческом и детском возрасте. Нейротрофический фактор глиальной клеточной линии нейротрофического фактора роста (GDNF), действуя через свой рецептор, перестраивается путем трансфекции в ко-рецептор GDNF семейства рецепторов α -1, имеющих ключевое значение в миграции, выживании, пролиферации и дифференцировке клеток нервного гребня во время эмбрионального развития [12] и, таким образом, имеет важное значение для развития эмбриональной ЭНС.

Контроль двигательной функции кишечника с помощью ЭНС является довольно сложным организованным процессом, в котором разные нейрональные подтипы выполняют различные функции. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые образуются в толстой кишке в результате бактериальной ферментации пищевых волокон и неперевариваемого крахмала [13], как было показано, способны влиять и на возбудимость, и на фенотип нейронов. N-3 полиненасыщенные жирные кислоты (N-3PUFAs), как известно, имеют ряд полезных эффектов на функцию кишечника: профилактика кишечных воспалительных заболеваний [14], некротизирующего энтероколита [15], а также пищевой аллергии [16].

Воздействие стрессовых факторов в раннем неонатальном периоде способно вызвать изменения в ряде функций кишечника: повышение висцеральной чувствительности, проницаемости слизистой оболочки, изменение равновесия кишечной микрофлоры, а также увеличение плотности тучных клеток слизистой оболочки [17, 18]. Интересно, что такие изменения имеют общие черты с синдромом раздраженного кишечника (СРК), характеризующимся болью в животе или дискомфортом при отсутствии достоверных биомаркеров. Физические и психологические стрессы также способны играть роль в ряде расстройств ЖКТ.

Концепция вегето-висцеральных нарушений в механизме желудочно-кишечных расстройств, высказанная А. Burns и N. Thapar, нашла подтверждение в работах российских исследователей [19]. Было показано, что рассогласование корково-подкорковых взаимоотношений и функций подкорковых структур ЦНС вследствие перенесенной острой/хронической гипоксии (стрессовый фактор) нарушает регулирующее воздействие вегетативной нервной системы (ВНС) на собственно нервную систему кишечника, что имеет основное значение в патогенезе гастроинтестинальных расстройств.

Тучные клетки, локализованные в непосредственной близости к нервным волокнам слизистой оболочки, могут быть активированы нейропептидами секреторных медиаторов (например, триптазы тучных клеток, гистамина), которые стимулируют чувствительные нейроны и, следовательно, играют важную роль в восприятии абдоминальной боли. Интересно, что тяжесть и частота абдоминальной боли коррелирует с количеством тучных клеток, тесно связанных с нервными волокнами толстой кишки у пациентов с СРК. Такие изменения числа/ассоциации тучных клеток с нервными волокнами может активировать фактор роста нерва [20]. Воспаление кишечника также может иметь неблагоприятные последствия для структуры кишечника и его функции, изменяя паттерны моторики, секреции и висцеральной чувствительности, сохраняющиеся даже в восстановительном периоде воспаления [21].

Таким образом, стресс и/или воспаление в раннем возрасте вызывают изменения в ряде функций кишечника, в т.ч. повышенном восприятии боли (висцеральной гиперчувствительности). Эти изменения в восприятии боли, как полагают, повышают восприимчивость к развитию функциональных расстройств ЖКТ, когда нормальная функция кишечника нарушается при отсутствии очевидных структурных аномалий. Основываясь на этой идее и ряде установленных связей между перинатальными осложнениями и висцеральной гиперчувствительностью в дальнейшей жизни, было высказано предположение, что ранние нарушения могут привести к отдаленным последствиям со стороны ЖКТ.

Например, есть некоторые основания полагать, что определенные факторы, предрасполагающие к развитию функциональных расстройств ЖКТ, можно проследить даже в первые часы или дни жизни. Так, К.Ж. Anand и соавт. [22] предположили, что активная аспирация содержимого из желудка (распространенный прием в отделениях интенсивной терапии новорожденных) у младенцев при рождении может стать причиной пролонгированной висцеральной гиперчувствительности, что приводит к увеличению распространенности функциональных кишечных расстройств в более позднем возрастном периоде.

Резюмируя публикацию А. Burns и N. Thapar, можно сказать, что физиологические и функциональные особенности ЭНС модифицируются под воздействием ряда факторов как до, так и после рождения. Нейроны кишечника способны под воздействием факторов окружающей среды реагировать путем изменения экспрессии рецепторов и/или нейротрансмиттеров или их ассоциации с другими типами клеток. Диетические факторы или высокий уровень стрессовых воздействий могут привести к изменениям ЭНС, которые отражаются на характере роста и развития конкретного индивидуума. Стресс в периоде раннего постнатального развития может увеличить висцеральную чувствительность и проницаемость слизистой оболочки кишечника, изменить баланс кишечной микрофлоры и увеличить плотность тучных клеток.

Нарушение моторики ЖКТ у новорожденных и грудных детей: связь с МКК?

В статье F. Indrio и соавт. [23] рассматривается возможная взаимосвязь МКК с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), моторикой ЖКТ, кишечными гормонами и микрофлорой. Авторы отмечают, что неосложненный ГЭР часто выявляется у практически здоровых детей и не считается болезнью. Примерно 50% всех младенцев от 0 до 3 мес срыгивают по крайней мере один раз в день. Частота срыгиваний у детей снижается до 5% к 10–12 мес. Причинами, приводящими к чрезмерной регургитации, являются перекорм, аэрофагия во время кормления, плача или кашля. При неосложненном ГЭР или функциональных срыгиваниях, согласно Римским критериям III, физикальное обследование не выявляет у детей нарушений, а темпы прибавки в весе остаются адекватными. Тщательного изучения анамнеза и физикального обследования бывает достаточно для диагностики и назначения консервативной, немедикаментозной терапии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) диагностируется, когда ГЭР вызывает истинное заболевание: эзофагит, аспирационную пневмонию, гипотрофию или рвоту с кровью. Существуют основания предполагать взаимосвязь между ГЭР или ГЭРБ и длительным плачем (коликами) у младенцев. Так, широкое использование препаратов с гипоацидным действием

у новорожденных и грудных детей с синдромом срыгиваний [24] позволяет предполагать, что чрезмерное воздействие кислого желудочного содержимого на пищевод является во многих случаях «виновником» МКК. Однако нормативные значения рН пищевода у младенцев разного возраста пока не установлены, а имеющиеся исследования показали, что рН у младенцев с ГЭР часто выше показателей, которые считаются клинически значимыми у взрослых и детей старшего возраста. Кроме того, параметры рН при рефлюксе могут изменяться в состоянии пробуждения, зависят от вида и частоты кормлений, а также позы ребенка при кормлении [25, 26], т.е. тех факторов, которые редко стандартизированы при проведении рН-мониторинга.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что ГЭР как причина МКК может иметь значение только у небольшой группы детей. Симптомы ГЭРБ у детей, как правило, включают рвоту и проблемы со вскармливанием и не являются общими для младенцев с КК.

Далее, F. Indrio и соавт. рассматривают изменения двигательной и секреторной функции желудка и их взаимосвязь с регургитацией у детей раннего возраста. В поддержку гипотезы, что нарушение моторной функции ЖКТ может играть роль в патогенезе МКК, авторы приводят тот факт, что концентрации грелина и мотилина (двух гормонов, влияющих на опорожнение желудка) в крови выше у детей с КК, чем в контрольной группе. Уточнение роли грелина в регуляции моторики ЖКТ позволит лучше понять этиологию МКК [27].

Особый интерес представляет изучение роли кишечной микрофлоры в патофизиологических механизмах МКК и возможность коррекции КК с использованием пробиотиков. Об уменьшении продолжительности плача у новорожденных с КК, получавших грудное молоко и добавку с пробиотиком, сообщил F. Savino и соавт. [28]. Эти данные были подтверждены другими исследованиями у недоношенных и доношенных детей [29, 30].

Действие микрофлоры и пробиотиков на моторику верхних отделов ЖКТ можно объяснить несколькими способами [31]. Объем и химические характеристики пищи могут модулировать вагусную сигнализацию в кишечнике и влиять на опорожнение желудка [32]. Так, содержание волокон в пище повышает моторику антрального отдела желудка по сравнению с другими диетами [33]. Метаболиты кишечных бактерий, такие как КЖК, могут стимулировать гладкую мускулатуру [34]. В толстой кишке эти соединения ингибируют перистальтическую активность и могут стимулировать тоническую активность. КЖК изменяют моторную активность верхних отделов ЖКТ, вызывают релаксацию проксимальной части желудка, нижнего пищеводного сфинктера и уменьшают время опорожнения желудка посредством желудочно-

кишечных гормонов, таких как полипептид YY [35]. Взаимосвязанные нарушения нервной регуляции и двигательной активности, иммуно-связанных механизмов и пробиотиков были тщательно исследованы. Существует доказательство того, что постинфекционное нарушение двигательной функции кишечника вызвано дисфункцией нервной регуляции мышечных тканей, поддерживаемое медиаторами, такими как трансформирующий фактор роста β и простагландин E_2 , производимых собственно мышечными слоями кишки [36]. Интерстициальные клетки сети Cajal, пейсмекеры электрической активности ЖКТ, также могут быть повреждены в результате воспаления в ЖКТ, что может быть причиной моторной дисфункции [37]. Введение пробиотиков может восстановить двигательную функцию кишечника после перенесенной инфекции через действие на некоторые белки и другие компоненты, осуществляющие возбуждение-сжатие мышечного волокна. Пробиотики также взаимодействуют с лимфоидной тканью кишечника. Согласованное взаимодействие между этими компонентами является основополагающим для нормального функционирования кишечника.

В итоге, F. Indrio и соавт. заключают, что в настоящее время существует мало доказательств, подтверждающих значимую роль ГЭР или ГЭРБ у большинства детей с КК, и что исследования роли таких гормонов, как грелин и мотилин, а также положительного эффекта пробиотиков должны продолжаться и дальше.

Гипотеза раннего программирования и МКК

Статья С. Di Lorenzo [38] посвящена анализу воздействия стрессовых факторов, с которыми ребенок сталкивается в раннем возрасте, на механизмы программирования функций гастроинтестинального тракта и отдаленное психологическое состояние, в т.ч. индивидуальную реакцию на боль. Аргументы для доказательства этой гипотезы раннего программирования достаточно сложно получить, так как стрессовые события ранней жизни не на всех оказывают один и тот же эффект. Поэтому автор высказывает предположение, что такое программирование возможно у индивидуума с генетической предрасположенностью, «уязвимо» сенситизирующими стрессовыми факторами в раннем детстве. Именно этот индивидуум продолжает развивать физические и психологические нарушения в дальнейшей жизни. В качестве одного из доказательств раннего программирования автор приводит пример с активной аспирацией желудочного содержимого у новорожденных детей и развитием у них функциональных гастроинтестинальных расстройств в более позднем возрасте. Существуют доказательства, что ранние болевые ощущения могут привести к изменению реакции на боль в дальнейшем. Возможные механизмы программирования

включают взаимосвязь между инфекционными, воспалительными и психологическими факторами, действующими в раннем возрасте, способными вызывать изменения регуляции ЭНС, так же как и иммунные ответы или изменения в составе кишечной микрофлоры, что может приводить к функциональным желудочно-кишечным расстройствам в дальнейшей жизни. В поддержку этой гипотезы некоторые исследования показали взаимосвязь между материнским стрессом и тревогой во время беременности и частотой, а также продолжительностью плача у ребенка в течение нескольких недель после рождения [39].

Изменить наследственную предрасположенность и избежать стрессовых ситуаций нельзя, однако у детей из группы риска могут быть проведены корригирующие мероприятия для профилактики функциональных расстройств в дальнейшем.

Особенности созревания ЦНС и МКК

R. Na-Vinh Leuchter и соавт. [40], обсуждая проблему МКК, сосредоточились на развитии ЦНС. Они делают вывод, что длительный плач в раннем детстве является результатом процессов созревания и развития ЦНС. Авторы отмечают, что форма пиков и суточный ритм плача, отсутствие эффекта от обычной сенсорной и тактильной стимуляции у детей с КК, отличаются от детей без КК и отражают в большей степени разницу в функционировании ЦНС (например, в созревании суточного ритма, разной реакции на стимулы), чем желудочно-кишечную дисфункцию.

I. St. James-Roberts и соавт. также ставят под сомнение гастроинтестинальные причины плача и КК [41]. Авторы считают, что большинству детей, страдающих от продолжительного необъяснимого плача, недостает органических предпосылок со стороны ЖКТ.

Известно, что созревание и развитие ЦНС продолжается после рождения и, хотя восприятие дня и ночи ощущается плодом уже в конце беременности, этот процесс продолжается в течение первых 3 месяцев жизни, когда циркадианные ритмы прогрессивно развиваются и организуется физиологическая и поведенческая деятельность в 24-часовом цикле [42]. Количество ночного и дневного сна, продолжительность периодов бодрствования зависят от этих процессов. Исследование сна методом 24-часовой полиграфии у 24 младенцев в возрасте 6 недель с длительным плачем и 23 детей группы контроля не выявили никаких различий в общем объеме сна или пропорциях стадий сна [43]. Однако Brand и соавт. [44] обнаружили, что у младенцев с КК чаще выявляются фрагментированный сон и повышенная утренняя секреция кортизола. Авторы пришли к выводу, что закономерности нейроэндокринной активности и регулирования процессов сон-бодрствование формируются в раннем возрасте и также могут быть причиной

длительного плача у детей с КК. Не менее важен в этой связи тот факт, что механизмы контроля продукции γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), которая является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге, участвующим в обработке сигналов боли, окончательно формируются только в первые недели после рождения. Это может быть причиной повышенной чувствительности к боли у новорожденных [45].

Механизмы, участвующие в проводимости боли и процессах чувствительности, также включают мелатонин, серотонин и два гормона (грелин и мотилин), обнаруженных в ЖКТ. Эти гормоны могут участвовать в регуляции моторики ЖКТ и процессах чувствительности. Мелатонин вырабатывается шишковидной железой в циркадианном ритме, с высоким уровнем высвобождения в течение ночи. Мелатонин участвует во многих регуляторных процессах, таких как регуляция сна, настроения и иммунных реакций. E.A. Cohen и соавт. [46] обследовали 94 здоровых младенца 2–4-месячного возраста и обнаружили, что дети, получающие исключительно грудное вскармливание, значительно меньше страдали КК и имели тенденцию к большей продолжительности ночного сна. Они также показали, что грудное молоко (ночное) содержит значительные уровни мелатонина в отличие от искусственных смесей. Авторы предположили, что мелатонин, который поступает к младенцу с грудным молоком, может играть определенную роль в улучшении сна и уменьшении КК у детей на грудном вскармливании по сравнению с детьми, получающими искусственные смеси. В другом исследовании обнаружено, что уровень мелатонина в грудном молоке различается в зависимости от времени суток и находится под влиянием материнского настроения [47]. Уровень серотонина выше у младенцев с КК, чем у пациентов в контрольной группе, о чем свидетельствует исследование S. Kurtoglu и соавт. [48]. Таким образом, серотонин также может способствовать развитию КК, влияя на моторику ЖКТ, проводимость и ощущение боли, но пока это только гипотеза, которая нуждается в дальнейшем изучении.

Аллергия к белку коровьего молока, мальабсорбция лактозы и МКК

Обзор R.G. Heine [49] посвящен изучению взаимосвязи между аллергией к белку коровьего молока (БКМ) и КК у детей. Автор отмечает, что в последние годы использование элиминационной диеты матери с исключением из ее рациона коровьего молока при грудном вскармливании ребенка или гипоаллергенных смесей у детей на искусственном питании стали общими стратегиями в лечении МКК. Исследования, подтверждающие эту практику, однако, имеют некоторые методологические ограничения из-за отсутствия четких диагностических маркеров в случае не-IgE-опосредованной аллергии к БКМ

в младенчестве, поэтому диетическая коррекция КК часто является эмпирической. Хотя непереносимость БКМ (НБКМ), очевидно, распространена у детей с длительным плачем, большинство младенцев с КК считаются не имеющими пищевой аллергии.

Появление клинических симптомов МКК в первые недели жизни ребенка совпадает по времени с существенными изменениями в микроэкологии кишечника и иммунном программировании. Бактерии, колонизирующие ЖКТ новорожденного, модулируют иммунные реакции и участвуют в развитии пищевой толерантности. Пищевые белки и бактериальные антигены в просвете кишечника контролируются кишечными эпителиальными дендритными клетками и посредством адаптивных и врожденных иммунных паттернов. Как известно, при рождении иммунитет направлен в сторону преобладания Т-хелперов 2-го типа и Th2-иммунных реакций, которые создают потенциал для аллергической сенсибилизации к пищевым антигенам. Развитие толерантности связано с увеличением регуляторных Т-лимфоцитов, экспрессирующих толерогенные цитокины и хемокины, включая трансформирующий фактор роста β и интерлейкин 10. Уменьшение числа регуляторных Т-лимфоцитов и более высокие уровни цитокинов Th2-ответа связаны с формированием аллергического фенотипа.

Грудное молоко содержит ряд белковых компонентов пищи, например, коровьего молока, яйца, арахиса, пшеницы, которые могут вызывать иммунный ответ посредством ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Пищевые аллергические реакции при грудном вскармливании были выявлены после реакций на коровье молоко у матери. Младенцы с поливалентной пищевой аллергией, редкой формой не-IgE-опосредованной пищевой аллергии и развитием нарушенной толерантности имеют выраженный, продолжительный плач. Эти дети развивают тяжелые и продолжительные эпизоды возбудимости и плача после приема грудного молока или смеси на основе коровьего молока, соевого белка или продукта с высокогидролизованным БКМ. Взаимосвязанные клинические проявления поливалентной пищевой аллергии включают срыгивания/рвоту, длительную диарею, гипотрофию. Отсутствие кожной экземы у большинства детей с длительным плачем предполагает не-IgE-опосредованные механизмы пищевой аллергии. Взаимосвязь поливалентной пищевой аллергии с выраженной МКК привело к гипотезе, что длительный плач в раннем возрасте может быть проявлением не-IgE-опосредованной пищевой аллергии.

Еще в 90-е годы в некоторых исследованиях была выявлена высокая распространенность КК у младенцев с НБКМ. Так, в одном из них в группе из 100 пациентов с подтвержденной НБКМ у 44% детей отмечались возбудимость,

раздражительность в поведении и КК при введении коровьего молока. Другими исследованиями были продемонстрированы успешные результаты купирования КК у младенцев при введении в их рацион соевых смесей или продуктов на основе высокогидролизованного белка, даже когда никакие другие симптомы пищевой аллергии не были очевидны.

Элиминационная диета матери уменьшает секрецию пищевых белков в грудное молоко и помогает сохранить грудное вскармливание у младенцев с КК. Было установлено, что у $1/3$ вскармливаемых грудью детей с КК улучшалось состояние после исключения из диеты матери коровьего молока, и, наоборот, отмечался рецидив КК при повторном введении коровьего молока в рацион питания матери. D.J. Hill и соавт. представили результаты клинического исследования эффективности гипоаллергенной материнской диеты у 91 ребенка в возрасте до 6 недель с КК, получающим исключительно грудное вскармливание [50]. Матери были случайным образом распределены на группу получавших низкоаллергенную диету с исключением коровьего молока, сои, пшеницы, яиц, арахиса, орехов, рыбы, моллюсков и ракообразных и контрольную группу без ограничения диеты. Клинический результат по окончании 1 недели исследования был определен как уменьшение длительности плача/раздражительности у детей, матери которых получали ограничительную диету по меньшей мере на 25%. Еще через одну неделю, в группе детей на низкоаллергенной материнской диете уменьшение плача отмечено у 74% по сравнению с 37% в контрольной группе – уменьшение КК на 37% в пользу материнской элиминационной диеты. Это соответствовало снижению продолжительности плача на 274 мин/48 ч в группе детей с низкоаллергенной диетой матерей против 102 мин/48 ч в контрольной группе.

Несколько клинических испытаний оценивали эффективность молочных смесей в коррекции КК и продемонстрировали значительное преимущество низкоаллергенных продуктов. Другие исследования показали уменьшение КК после перевода ребенка на высокогидролизированные продукты. Мета-анализ этих исследований обнаружил значимое преимущество смесей на основе высокогидролизованного белка у младенцев с КК. Отсутствие положительного эффекта от использования этих смесей у некоторых младенцев может быть обусловлено остаточной аллергенностью высокогидролизованной смеси на основе сыровоточного или казеинового белка. У младенцев с непереносимостью высокогидролизированных продуктов может быть использована смесь на основе аминокислот, эффективность и безопасность которой была показана в нескольких исследованиях.

Младенцы с нарушением усвоения лактозы часто испытывают боль в животе, а также имеют продолжительный плач. Несколько исследова-

ний оценивали влияние безлактозной формулы на продолжительность плача. Moore и соавт. [51] исследовали переносимость лактозы по количеству водорода в выдыхаемом воздухе у детей с КК и без них. Они обнаружили, что концентрация водорода в выдыхаемом воздухе после приема молока или смесей, содержащих лактозу, была выше у детей с КК по сравнению с контрольной группой. Два последующих рандомизированных контролируемых исследования не обнаружили значимые клинические преимущества ограничения лактозы при грудном или искусственном вскармливании у детей с КК [52, 53]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у 53 младенцев обнаружило не значительное уменьшение симптомов КК после предварительной инкубации молока с лактазой [54]. Однако в связи с противоречивостью полученных результатов вопрос до настоящего времени окончательно

но не решен. Смеси с низким содержанием лактозы или предварительная ферментация грудного молока лактазой пока не рекомендуются для коррекции МКК или продолжительного плача [55].

Обзор современных литературных данных подтверждает, что чем бы ни являлись детские колики: вариантом индивидуального физиологического возрастного развития, следствием задержки созревания функций ЦНС или результатом дисфункции ЖКТ – это состояние характеризуется обратным самостоятельным развитием, и, если нет других симптомов или тревожных сигналов, то лечение предусматривает корректную работу с родителями. Как правило, нет необходимости в другом подходе и нет доказательств, что назначение или не назначение лекарственных препаратов безопасно и эффективно для уменьшения плача.

Литература

1. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics*. 2009; 123: 841–848.
2. Vik T, Grote V, Escribano J, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1344–1348.
3. Howard CR, Lanphear N, Lanphear BP, et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med*. 2006; 1: 146–155.
4. Stifter CA, Anzman-Frasca S, Birch LL, et al. Parent use of food to soothe infant/toddler distress and child weight status. An exploratory study. *Appetite*. 2011; 57: 693–699.
5. Altman RL, Canter J, Patrick PA, et al. Parent education by maternity nurses and prevention of abusive head trauma. *Pediatrics*. 2011; 128: e1164–e1172.
6. Bechtel K, Le K, Martin KD, et al. Impact of an educational intervention on caregivers' beliefs about infant crying and knowledge of shaken baby syndrome. *Acad. Pediatr*. 2011; 11: 481–486.
7. St James-Roberts I, Alvarez M, Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1- to 4-month-old infants: review of the evidence. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013; 57 (Suppl. 1): S30–S36.
8. Shamir R. Infant Colic and Functional Gastrointestinal Disorders: Is There More Than a «Gut Feeling»? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013; 57 (Suppl. 1): S1–S2.
9. Burns AJ, Thapar N. Developmental and postnatal changes in the enteric nervous system. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013; 57 (Suppl. 1): S4–S8.
10. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011; 2: 94.
11. Furness JB. *The Enteric Nervous System*. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.
12. Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev. Biol*. 2012; 366: 64–73.
13. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc*. 2003; 62: 67–72.
14. Jacobson K, Mundra H, Innis SM. Intestinal responsiveness to experimental colitis in young rats is altered by maternal diet. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2005; 289: G13–20.
15. Caplan MS, Jilling T. The role of polyunsaturated fatty acid supplementation in intestinal inflammation and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lipids*. 2001; 36: 1053–1057.
16. Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1461–1467.
17. Caso JR, Leza JC, Menchen L. The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Curr. Mol. Med*. 2008; 8: 299–312.
18. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, et al. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 214: 71–88.
19. Беляева И.А., Яцък Г.В., Дворяковский И.В. и др. Патогенез дисфункций желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2007; 4: 1–7.
20. Barreau F, Cartier C, Ferrier L, et al. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology*. 2004; 127: 524–534.
21. Lomax AE, Fernandez E, Sharkey KA. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterol. Motil*. 2005; 17: 4–15.
22. Anand KJ, Runeson B, Jacobson B. Gastric suction at birth associated with long-term risk for functional intestinal disorders in later life. *J. Pediatr*. 2004; 144: 449–454.
23. Indrio F, Riezzo G, Di Mauro A, et al. Gut motility alterations in neonates and young infants: relation to colic? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013; 57 (Suppl. 1): S9–S11.
24. Barron JJ, Tan H, Spalding J, et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2007; 45: 421–427.
25. Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastro-oesophageal reflux: a case for left lateral positioning. *Arch. Dis. Child*. 1997; 76: 254–258.
26. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut*. 2002; 51: 475–479.
27. Savino F, Grassino EC, Guidi C, et al. Ghrelin and motilin concentration in colicky infants. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 738–741.
28. Savino F, Pelle E, Palumeri E, et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007; 119: e124–e130.
29. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J. Pediatr*. 2008; 152: 801–806.
30. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr*. 2013; 162: 257–262.
31. Di Mauro, Neu J, Riezzo G, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. *Ital. J. Pediatr*. 2013; 39: 15.
32. Schwartz GJ, Moran TH. Duodenal nutrient exposure elicits nutrient-specific gut motility and vagal afferent signals in rat. *Am. J. Physiol*. 1998; 274 (5 Pt. 2): R1236–R1242.
33. Bouin M, Savoye G, Maillot C, et al. How do fiber-supplemented formulas affect antroduodenal motility during enteral nutrition? A comparative study between mixed and insoluble fibers. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 72: 1040–1046.
34. McManus CM, Michel KE, Simon DM, et al. Effect of short-chain fatty acids on contraction of smooth muscle in the canine colon. *Am. J. Vet. Res*. 2002; 63: 295–300.
35. Cherbut C. Motor effects of short-chain fatty acids and

lactate in the gastrointestinal tract. Proc. Nutr. Soc. 2003; 62: 95–99.

36. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. Gastroenterology. 2004; 126: 1872–1883.

37. Wang XY, Berezin I, Mikkelsen HB, et al. Pathology of interstitial cells of Cajal in relation to inflammation revealed by ultrastructure but not immunohistochemistry. Am. J. Pathol. 2002; 160: 1529–1540.

38. Di Lorenzo C. Impact of early life events on pediatric functional gastrointestinal disorders. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57 (Suppl. 1): S15–18.

39. van der Wal MF, van EM, Bonsel GJ. Stress and emotional problems during pregnancy and excessive infant crying. J. Dev. Behav. Pediatr. 2007; 28: 431–437.

40. Ha-Vinh Leuchter R, Darque A, Huppi PS. Brain maturation, early sensory processing and infant colic. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57 (Suppl. 1): S18–S25.

41. St James-Roberts I, Alvarez M, Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1- to 4-month-old infants: review of the evidence. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57 (Suppl. 1): S30–36.

42. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2003; 1: 38–45.

43. Kirjavainen J, Lehtonen L, Kirjavainen T, et al. Sleep of excessively crying infants: a 24-hour ambulatory sleep polygraphy study. Pediatrics. 2004; 114: 592–600.

44. Brand S, Furlano R, Sidler M, et al. «Oh, baby, please don't cry!»: in infants suffering from infantile colic hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity is related to poor sleep and increased crying intensity. Neuropsychobiology. 2011; 64: 15–23.

45. Barr RG. Changing our understanding of infant colic. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002; 156: 1172–1174.

46. Cohen EA, Hadash A, Shehadeh N, et al. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. Eur. J. Pediatr. 2012; 171: 729–732.

47. Kimata H. Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin. J. Psychosom. Res. 2007; 62: 699–702.

48. Kurtoglu S, Uzum K, Hallac IK, et al. 5-Hydroxy-3-indole acetic acid levels in infantile colic: is serotonergic tonus responsible for this problem? Acta Paediatr. 1997; 86: 764–765.

49. Heine RG. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57 (Suppl. 1): S25–27.

50. Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2005; 116: e709–e715.

51. Moore DJ, Robb TA, Davidson GP. Breath hydrogen response to milk containing lactose in colicky and noncolicky infants. J. Pediatr. 1988; 113: 979–984.

52. Stahlberg MR, Savilahti E. Infantile colic and feeding. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 1232–1233.

53. Miller JJ, McVeagh P, Fleet GH, et al. Effect of yeast lactase enzyme on «colic» in infants fed human milk. J. Pediatr. 1990; 117 (2 Pt. 1): 261–263.

54. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. J. Hum. Nutr. Diet. 2001; 14: 359–363.

55. Bellaiche M, Levy M, Jung C. Treatments for infant colic. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57 (Suppl. 1): S27–S30.

РЕФЕРАТЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ PICHFORK: СРАВНЕНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЕТАМИНА И ФЕНТАНИЛА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ТРАВМАМИ КОНЕЧНОСТЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Целью исследования было сравнить эффективность обезболивания интраназальным фентанилом и кетамином у детей.

Проведено двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование по сравнению фентанила в дозе 1,5 мкг/кг и кетамин в дозе 1 мг/кг у детей в возрасте от 3 до 13 лет и весом менее 50 кг с изолированной травмой конечности и болью, оцененной на 6 баллов и более по 10-балльной шкале. Объем выборки составил 40 в каждой группе. Пациенты также получали пероральный ибупрофен в дозе 10 мг/кг. Прежде всего оценивали снижение интенсивности боли за 30 мин. Кроме того, учитывали уменьшение болевых ощущений на 15-й и 60-й минуте, субъективное ощущение улучшения, удовлетворение от лечения, седативный эффект по шкале Мичиганского университета, побочные эффекты и экстренность обезболивания.

В исследовании участвовали 80 детей, проанализированы результаты 73 пациентов: 37 – в группе применения фентанила, 36 – кетамин. Средний возраст пациентов – 8 лет, 63% мужского пола, медиана интенсивности исходных болевых ощущений – 80 мм. На 30-й минуте боль уменьшилась на 45 и 40 мм для кетамин и фентанила соответственно. Боль умень-

шилась более чем на 20 мм у 82 и 79% в группах кетамин и фентанила соответственно. Длительность обезболивающего эффекта составила 60 мин в обеих группах. Удовлетворенность эффектом для кетамин и фентанила составила 83 и 72% соответственно. Незначительные побочные эффекты отмечались у 78 и 40% в группах кетамин и фентанила соответственно. У 3 пациентов из группы кетамин имела место умеренная седация по шкале оценки седации Мичиганского университета.

Итак, интраназальное применение фентанила и кетамин имеет одинаковую эффективность обезболивания у детей с выраженным болевым синдромом при травме конечностей, однако применение кетамин чаще ассоциировано с возникновением незначительных побочных эффектов.

Andis Graudins, Robert Meek, Dianna Egerton-Warburton, et al. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Ketamine and Fentanyl for the Relief of Moderate to Severe Pain in Children With Limb Injuries. Published Online: November 17, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.09.024>