

А.И. Хавкин^{1, 2}, К.М. Николайчук³, А.С. Верemenko³, И.Д. Левченко³, П.Я. Платонова³,
М.Ф. Новикова³, А.С. Тумас³, Е.Е. Вергунова³, Д.А. Лукичев³, Д.А. Сергеев³, Е.В. Шрайнер^{3, 4, 5}

¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

² БелГУ, Белгород, Российская Федерация

³ НГУ, Новосибирск, Российская Федерация

⁴ ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ГК ЦНМТ, Новосибирск, Российская Федерация

Современный опыт фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника у детей

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (903) 796-59-07, e-mail: gastropedclin@gmail.ru

В данном обзоре рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК) у детей — одного из наиболее распространенных функциональных расстройств ЖКТ. СРК характеризуется хроническими абдоминальными болями, нарушениями моторики кишечника и изменениями стула, что существенно снижает качество жизни пациентов. В статье подробно анализируются патогенетические механизмы СРК, включая роль оси «кишечник – мозг», микробиоты кишечника и нейроэндокринных факторов. Особое внимание уделено фармакотерапии СРК у детей, включая использование антидепрессантов, пробиотиков и растительных компонентов, а также роли корректоров моторной деятельности пищеварительного тракта в купировании симптомов. Рассмотрены современные рекомендации по применению различных классов антидепрессантов с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических особенностей. Также анализируются перспективы использования пробиотиков и растительных препаратов в комплексной терапии СРК. Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода к лечению СРК с учетом генетических и физиологических особенностей пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, фармакотерапия, микробиота кишечника, ось «мозг – кишечник», фармакогеномика

Для цитирования: Хавкин А.И., Николайчук К.М., Верemenko А.С., Левченко И.Д., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А., Шрайнер Е.В. Современный опыт фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):539–550. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2841>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой одно из наиболее распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся разнообразными симптомами, включающими хроническую боль и дискомфорт в животе, вздутие, метеоризм, запор, диарею и чередование последних. Согласно критериям ROME IV (Rome Foundation Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders — международные диагностические критерии для функциональных желудочно-кишечных расстройств), СРК определяется как клинический синдром, проявляющийся рецидивирующими болями или дискомфортом в животе, которые возникают по крайней мере 3 дня в месяц в течение последних 3 мес и сопровождаются двумя или более из следующих признаков [1–3]:

- улучшение состояния после дефекации;
- начало симптомов, связанное с изменением частоты или консистенции стула;
- симптомы должны проявляться не менее чем за 6 мес до постановки диагноза.

Классификация СРК основывается на характеристиках стула. В частности, выделяют три основные формы [2]:

- (1) СРК с преобладанием запоров (СРК-З), при котором более 25% актов дефекации сопровождаются плотным или комковатым стулом и менее 25% — жидким или водянистым;
- (2) СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), когда более 25% стула является жидким или водянистым и менее 25% — плотным или комковатым;
- (3) СРК со смешанным типом стула (СРК-С), при котором более 25% актов дефекации связаны как с плотным/комковатым, так и с жидким/водянистым стулом.

Развитие и прогрессирование СРК обусловлены множеством факторов, включая нарушение моторики ЖКТ, висцеральную гиперчувствительность, дисбаланс кишечной микробиоты, изменения в оси «мозг – кишечник», воспалительные процессы в пищеварительном тракте, а также психологические проблемы [4, 5]. Эти механизмы взаимодействуют между собой, создавая многофакторную основу для возникновения симптомов

СРК, что существенно затрудняет диагностику и лечение заболевания.

В связи с многообразием факторов и симптомов терапия СРК направлена на устранение конкретных проявлений заболевания. В последние годы были разработаны различные подходы к лечению, нацеленные на облегчение болевого синдрома, регулирование моторики кишечника и устранение сопутствующих психологических расстройств. Один из ключевых методов лечения — это коррекция диеты. Используются такие диетические стратегии, как диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP), безглютеновая диета, а также диеты с пониженным содержанием крахмала и сахара (SSRD) [6].

Кроме того, фармакотерапия играет важную роль в лечении СРК. Препараты направлены на коррекцию воспалительных, иммунных и нейроэндокринных механизмов, участвующих в развитии висцеральной гиперчувствительности, хронического воспаления тонкой кишки и толстого кишечника, а также изменения проницаемости кишечной стенки [7]. Ось «мозг — кишечник» тоже становится важной целью лечения, поскольку регуляция уровня нейромедиаторов может существенно влиять на симптомы СРК. Важную роль в развитии СРК играют модуляция болевого порога, моторики ЖКТ и изменения в уровнях нейромедиаторов и их рецепторов [1].

Особое внимание уделяется постинфекционным формам СРК, где свою эффективность показало применение пробиотиков. Пробиотики могут продуцировать метаболиты, ингибирующие рост патогенных микроорганизмов, а также способствовать улучшению переваривания лактозы и деконъюгации желчных солей, что положительно сказывается на регуляции уровня липидов в крови [8, 9].

СРК представляет собой значимую эпидемиологическую проблему, охватывающую от 2 до 25% детей в возрасте от 4 до 17 лет. Согласно данным одного из исследований, СРК затрагивает 10–15% людей во всем мире, при этом доля пациентов до 18 лет среди них составляет от 8 до 38% [10, 11]. В различных странах мира эпидемиология СРК среди детей была изучена и продемонстрировала вариативные показатели распространенности.

На основании статистических данных за 2014 г., проведенных по критериям ROME III, было установлено, что распространенность СРК среди детей и подростков варьирует в зависимости от региона. Например, в Греции этот показатель составил 2,9%, в Нигерии — 9,9%, в странах Южной Америки — от 3,8 до 16%, а в Шри-Ланке — от 3,6 до 7%. В Китае уровень распространенности варьировал в пределах от 12 до 17%, тогда как в Стамбуле он достигал 22,6%. В сравнении с этими данными в Соединенных Штатах Америки распространенность СРК среди детей значительно ниже и составляет 2–5% [11].

Следует отметить, что СРК чаще всего выявляется у детей в возрасте от 8 до 12 лет, причем заболеваемость среди девочек выше. Таким образом, несмотря на региональные различия, можно сделать вывод о значительном влиянии СРК на детское население, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания [11].

КРАТКИЙ ОБЗОР ПАТОГЕНЕЗА СРК

Проявления СРК, такие как изменение висцеральной чувствительности и моторики ЖКТ, тесно связаны с уровнем нейромедиаторов в организме пациентов [12]. В ряде исследований была прояснена роль серотонина (5-HT) в регуляции физиологических функций кишечни-

Anatoly I. Khavkin^{1,2}, Kirill M. Nikolaychuk³, Anastasia S. Veremenko³, Irina D. Levchenko³, Polina Ya. Platonova³, Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³, Ekaterina E. Vergunova³, Dmitriy A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³, Evgenia V. Shrayner^{3, 4, 5}

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Center for New Medical Technologies, Novosibirsk, Russian Federation

Modern Experience in Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome in Children

This review examines modern approaches to the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (IBS) in children, one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract. IBS is characterized by chronic abdominal pain, intestinal motility disorders and stool changes, which significantly reduces the quality of life of patients. The article analyzes in detail the pathogenetic mechanisms of IBS, including the role of the gut–brain axis, gut microbiota and neuroendocrine factors. Special attention is paid to the pharmacotherapy of IBS in children, including the use of antidepressants, probiotics and herbal components, as well as the role of correctors of the motor activity of the digestive tract in relieving symptoms. Modern recommendations on the use of various classes of antidepressants are considered, taking into account their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. The prospects of using probiotics and herbal preparations in the complex therapy of IBS are also analyzed. The data obtained confirm the need for a personalized approach to the treatment of IBS, taking into account the genetic and physiological characteristics of patients.

Key words: irritable bowel syndrome, pharmacotherapy, gut microbiota, gut–brain axis, pharmacogenomics

For citation: Khavkin Anatoly I., Nikolaychuk Kirill M., Veremenko Anastasia S., Levchenko Irina D., Platonova Polina Ya., Novikova Maria F., Tumas Artem S., Vergunova Ekaterina E., Lukichev Dmitriy A., Sergeev Danil A., Shrayner Evgenia V. Modern Experience in Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):539–550. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2841>

ка. Установлено, что при СРК концентрация серотонина значительно возрастает, что приводит к избыточной стимуляции нейромедиатором 5-НТ₃-рецепторов на окончаниях экзогенных первичных афферентных нервов, что влечет за собой усиление активности энтеральной нервной системы (ЭНС) и повышение чувствительности висцеральных афферентных нервов. Это, в свою очередь, вызывает такие симптомы, как дискомфорт, боль в животе и диарея [13]. В одном исследовании было показано, что экспрессия 5-НТ₃-рецепторов в слизистой оболочке кишечника значительно выше у пациентов с СРК-Д по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Эти данные свидетельствуют о нарушении регуляции серотониновой системы у пациентов с СРК [14].

Помимо серотонина, другие нейромедиаторы, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин и дофамин, также имеют значительное влияние на симптомы различных типов СРК. Эти нейромедиаторы играют важную роль в регуляции таких функций, как секреция соляной кислоты в желудке, опорожнение желудка, моторика кишечника и восприятие боли. Их дисбаланс приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и нарушению секреции ионов, что усугубляет симптомы СРК [13].

СРК также демонстрирует выраженную взаимосвязь с нейроэндокринной системой. Нейропептид Y, присутствующий как в центральной (ЦНС), так и в периферической нервной системе, а также в пищеварительном тракте, показал положительную корреляцию с уровнем кортизола в сыворотке крови у здоровых людей. Эти показатели используются как маркеры активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатических волокон вегетативной нервной системы (ВНС). Более того, нейропептид Y выступает как «передатчик» между ВНС и тучными клетками, что связывает психологическое состояние с симптомами СРК [15]. Пациенты с СРК сообщают о снижении болевого порога при стимуляции кишечника, что свидетельствует о возможной неврологической основе заболевания [16, 17].

Помимо нейрофизиологических аспектов, существует ряд факторов риска развития СРК. К ним относятся перенесенные желудочно-кишечные инфекции (у 10% пациентов, перенесших таковые инфекции, развивается постинфекционный СРК). Также важную роль играют семейная предрасположенность к этому заболеванию и негативные жизненные события, такие как травмы или психологический стресс. Немалая роль отводится психотипу человека — так, невротики, люди, находящиеся в депрессии или пессимисты имеют более высокий риск развития СРК [1].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СРК

Диагностика СРК у детей основывается преимущественно на анализе симптомов, предъявленных пациентом, поскольку специфические лабораторные тесты для подтверждения этого диагноза отсутствуют. Основным этапом в установлении диагноза СРК являются тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Диагноз подтверждается только после исключения воспалительных, анатомических, метаболических и неопластических нарушений, которые могли бы объяснить присутствующие симптомы. СРК значительно влияет на психологическое состояние и качество жизни детей, вызывая необходимость частых визитов в медицинские учреждения, что связано с высокими финансовыми затратами [1, 18].

Первыми диагностическими критериями СРК стали критерии Маннинга, предложенные в 1978 г. и основанные на симптомах, чаще встречающихся у пациентов с СРК, чем у пациентов с другими органическими заболеваниями: боль, жидкий стул, усиленная перистальтика и вздутие живота. В процессе развития заболевания стул становился жидким, затем усиливалась перистальтика — и боль уменьшалась, в конечном итоге возникало вздутие живота. Ощущение неполного опорожнения кишечника и наличие слизи в стуле были дополнительно включены в критерии Маннинга, поскольку эти симптомы чаще встречаются у пациентов с СРК. Согласно этим критериям, при наличии двух из четырех основных симптомов (боль, жидкий стул, усиление перистальтики и вздутие живота) чувствительность диагностики составляла 91%, а специфичность — 70%. Если учитывались два из всех шести симптомов (боль, жидкий стул, усиление перистальтики и вздутие живота, ощущение неполного опорожнения, присутствие слизи в стуле), чувствительность варьировала от 84 до 94%, а специфичность снижалась до 55%. При наличии трех и более из шести симптомов чувствительность составляла от 63 до 90%, а специфичность увеличивалась до 70–93%. Однако данные критерии не позволяют различить СРК с запором и СРК с диареей [3].

В 1984 г. было предложено альтернативное определение СРК, которое включало симптомы, схожие с критериями Маннинга, но также подчеркивало важность длительности симптомов, предлагая учитывать их в течение двух лет. Кроме того, было предложено исключать органические заболевания путем проведения нормального физикального осмотра и базовых лабораторных исследований, таких как общий анализ крови, а также эндоскопических методов. Однако эти критерии оказались слишком сложными для практического применения и постепенно вышли из употребления [1].

В 1992 г. была предложена новая система критериев для диагностики СРК, известная как Римские критерии I (ROME I), основанная на характерных симптомах СРК. Однако в этой системе не было различия между абдоминальной болью и вздутием живота, которые являются ключевыми симптомами для многих пациентов. В одном из исследований, проведенном на 339 пациентах с СРК, было установлено, что чувствительность ROME I составляла 85%, а специфичность — 71%. В последующие годы на основе отзывов клиницистов Римские критерии были обновлены до версии ROME II. В соответствии с этой версией, для диагностики СРК необходимо было наличие абдоминальной боли на протяжении как минимум 12 нед, которая уменьшалась после дефекации, а также изменения частоты и характера стула. Однако на тот момент пациенты еще не разделялись на подтипы в зависимости от привычек дефекации [1].

В 2006 г. были введены Римские критерии III (ROME III), которые классифицировали СРК в зависимости от консистенции стула на три подтипа: с преобладанием запоров (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д) и смешанный тип (СРК-С), исходя из доминирующего типа стула во время эпизодов боли. Эти критерии стали наиболее распространенными для клинической диагностики СРК у детей. Если ребенок жалуется на абдоминальную боль, которая уменьшается после дефекации, и изменение частоты или характера стула, и при этом отсутствуют признаки воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических нарушений, вероятнее всего, у ребенка СРК [12]. Валидационное исследование, проведенное на пациентах с симптомами СРК, показало,

что чувствительность критериев ROME III составляла 68,8%, а специфичность — 79,5% [19].

Последняя версия критериев, ROME IV, классифицирует СРК как функциональное расстройство ЖКТ, которое характеризуется рецидивирующим абдоминальным дискомфортом, возникающим при дефекации или изменении привычек дефекации. Основные симптомы включают постоянные изменения, связанные с нарушенным процессом дефекации (запор, диарея или их комбинация), вздутие живота и ощущение переполненности, которые пациент испытывает на протяжении как минимум 6 мес [3]. Одним из ключевых изменений в ROME IV по сравнению с ROME III стало снижение частоты эпизодов абдоминальной боли с трех дней в месяц до одного дня в неделю, что основано на анализе крупных популяционных данных и направлено на повышение чувствительности и специфичности диагностики [20].

СВЯЗЬ СРК, МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И СТРЕССА

Ось «кишечник – мозг» представляет собой сложную и многоуровневую систему, включающую ЦНС и ВНС, ЭНС, а также нейроэндокринные механизмы. ЭНС, нередко называемая «вторым мозгом», локализована в стенке пищеварительного тракта и содержит в пять раз больше нейронов и ганглиев, чем спинной мозг. Эта автономная система регулирует двунаправленную коммуникацию между микробиомом и осью «кишечник – мозг», обеспечивая координацию множества физиологических процессов [21].

ВНС передает афферентные сигналы, поступающие из просвета кишечника, в ЦНС через волокна ЭНС и блуждающий нерв, тогда как эфферентные сигналы передаются от ЦНС к стенке кишечника. В процессе этой передачи на местном уровне синтезируются ключевые нейромедиаторы, такие как ГАМК, серотонин, мелатонин, гистамин и ацетилхолин. Эти молекулы играют важную роль в регуляции функций как нервной системы, так и пищеварительного тракта [21, 22].

Стрессовые факторы, а также воспалительные процессы и инфекции могут активировать ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», что приводит к высвобождению кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Эти гормоны оказывают широкий спектр эффектов на метаболизм, гормональный баланс и поведение, что может приводить к нарушению гомеостаза оси «мозг – кишечник – микробиота» и, как следствие, моторной деятельности кишечника [11, 23].

Важную роль в поддержании гомеостаза микробиоты и ЦНС играют различные нейромедиаторы, такие как серотонин, соматостатин, холецистокинин и КРГ, которые синтезируются энтерохромаффинными и дендритными клетками. Кишечные микробные популяции обладают рецепторами, способными воспринимать олигопептиды и моноамины, что оказывает влияние на их жизнедеятельность и функции. Энтерохромаффинные клетки кишечника дополнительно продуцируют серотонин, который стимулирует моторику ЖКТ, секрецию и модулирует иммунные реакции [21, 23].

Наиболее распространенными грамположительными бактериями в составе микробиоты являются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Помимо бактерий, в микробиоте кишечника присутствуют вирусы, простейшие и грибковые виды. Эти микроорганизмы поддерживают симбиотические отношения с организмом-хозяином, играя ключевую роль в поддержании

здоровья кишечника и общего гомеостаза. Они участвуют в процессах пищеварения, синтеза витаминов, ангиогенеза и созревания иммунной системы хозяина [21, 24]. Слизистая оболочка кишечника служит барьером, защищающим ткани организма от контакта с микробиотой, что предотвращает нежелательные иммунные реакции. Дисбактериоз, или нарушение баланса микробиоты, ассоциирует с развитием различных желудочно-кишечных расстройств, включая СРК [21, 25]. Профиль микробиоты начинает активно формироваться примерно к пяти годам и в значительной мере определяется микробиотой матери.

В исследовании, проведенном в 2017 г., было показано, что у мышей, лишенных микробиоты и получивших ее от людей с СРК-Д, наблюдались ускорение желудочно-кишечного транзита, нарушение барьерной функции кишечника, повышение активности врожденного иммунного ответа и отмечалось поведение, напоминающее тревожность у человека. В противоположность этому мыши, получившие микробиоту от здоровых людей, не проявляли таких изменений, что указывает на значительную роль микробиоты в патологии ЖКТ [26].

Согласно недавней нейробиологической модели, стрессовые стимулы (сигналы) опосредованно через влияние на ЦНС могут вызвать изменения в ЭНС через автономную нервную систему и ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Эти изменения могут привести к физиологическим нарушениям в кишечнике, таким как висцеральная гиперчувствительность, изменение состава микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки, синдром мальабсорбции и нарушение иммунной функции. Этот процесс описывается в рамках модели «сверху вниз». В то же время модель «снизу вверх» предполагает, что стрессовые воздействия на ЭНС, такие как кишечные инфекции, воспаление слизистой оболочки, растяжение кишечника, пищевая аллергия, изменения в микробной флоре и повышение проницаемости кишечника, могут влиять на функции ЦНС через вегетативные афферентные волокна, что в конечном итоге ведет к изменению уровней нейромедиаторов в головном мозге [23, 27].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СРК

Клинические исследования подтверждают важное влияние неблагоприятных событий, происходящих в раннем возрасте, а также психосоциального стресса на развитие симптомов СРК. В свете этих данных наиболее эффективными методами лечения СРК признаны когнитивно-поведенческая терапия, трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [11, 21, 23, 27]. Эти методы оказывают значительное воздействие на ключевые патогенетические механизмы СРК, способствуя восстановлению нормальной работы оси «мозг – кишечник».

Дополнительные методы терапии, такие как диетические вмешательства, применение пробиотиков, спазмолитиков, растительных препаратов, альтернативных методов лечения (например, акупунктуры), могут использоваться для повышения эффективности основного лечения. Однако, несмотря на их потенциальную пользу, такие методы часто обеспечивают лишь временное облегчение симптомов. Они требуют участия узких специалистов для корректного планирования и проведения, что может увеличить продолжительность и стоимость лечения [27–29].

При умеренных и тяжелых формах СРК, особенно в случаях, когда дети вынуждены пропускать занятия

в школе и испытывают выраженную тревожность, может быть целесообразно назначение антидепрессантов. В зависимости от подтипа СРК рекомендуется использование различных классов препаратов: СИОЗС эффективны при СРК-3, тогда как ТЦА предпочтительны при СРК-Д. Также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) могут назначаться для купирования висцеральной боли, часто возникающей при этом заболевании [11].

Важно отметить, что среди антидепрессантов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для использования у подростков в США, числятся флуоксетин, дулоксетин и эсциталопрам. ТЦА не имеют одобрения FDA для применения у детей, однако в некоторых случаях врачи могут назначать низкие дозы амитриптилина, если предполагаемая польза от терапии превышает возможные риски [11, 30].

Таким образом, комплексный подход к лечению СРК, включающий в себя психотерапевтические и фармакологические методы, а также вспомогательные терапевтические вмешательства, позволяет добиться значительного улучшения состояния пациентов, особенно в случаях выраженных симптомов и высокого уровня психосоциального стресса.

РОЛЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ТЕРАПИИ СРК

Классы антидепрессантов, используемых в терапии СРК

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) являются тремя основными классами антидепрессантов, которые могут использоваться не только для лечения депрессии, но и для облегчения болей в животе и сопутствующих психологических симптомов у детей [31].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Данные препараты представляют собой наиболее часто назначаемую группу антидепрессантов. Механизм их действия заключается в предотвращении обратного захвата серотонина путем селективного ингибирования пресинаптического транспортера серотонина (SERT). Увеличение уровня серотонина в ЦНС способствует оптимизации висцеральной чувствительности, ускоряет время прохождения содержимого по кишечнику и оказывает анальгезирующий эффект, что в конечном итоге снижает интенсивность болей в животе [11, 31].

Метаболизм флуоксетина осуществляется с участием ферментов CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19, тогда как эсциталопрам метаболизируется преимущественно через CYP2C19 и CYP3A4 [32, 33]. Флуоксетин имеет низкое сродство к SERT, но его специфичность превосходит таковую у ТЦА и ингибиторов моноаминоксидазы [11]. Клинические исследования продемонстрировали эффективность циталопрама в улучшении симптомов СРК у детей в возрасте от 4 до 18 лет. В течение первых 4 нед лечения не наблюдалось значительных побочных эффектов, однако у некоторых детей после 8–12 нед терапии отмечались легкая сонливость и сухость во рту [31, 33].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

Единственным ИОЗСН, одобренным для лечения генерализованного тревожного расстройства у детей в воз-

расте от 7 до 17 лет, является дулоксетин [30]. Принцип его действия заключается в ингибировании обратного захвата как серотонина, так и норадреналина (соответственно за счет блокирования SERT и обратного транспортера норадреналина (NET)), что ведет к повышению уровней обоих нейромедиаторов в синаптической щели [31]. Метаболизм дулоксетина происходит при участии ферментов CYP2D6 и CYP1A2, а наличие полиморфизмов в этих генах может существенно влиять на клиническую эффективность и безопасность препарата [34].

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

ТЦА представляют собой одну из групп препаратов первой линии терапии для лечения тяжелых депрессивных расстройств, однако их использование у детей пока не одобрено FDA. Данные препараты действуют путем ингибирования SERT и/или NET, а также путем влияния на гистаминовые, холинергические и альфа1-адренергические рецепторы. Это позволяет снизить моторику ЖКТ у пациентов с СРК-Д, уменьшить спазмы и поддерживать уровень серотонина в головном мозге [11].

Некоторые исследования, включая исследование ATLANTIS, продемонстрировали эффективность низких доз амитриптилина (10–30 мг) у взрослых пациентов с СРК, и этот препарат рекомендуется использовать как вторую линию терапии [35]. В педиатрической практике применение амитриптилина вне инструкции сопровождается желаемым терапевтическим эффектом лишь в 50% случаев, однако при этом могут возникать побочные явления, такие как головные боли, усталость, сонливость, запоры, нарушение зрения и головокружение [29].

Исследование, проведенное в 2011 г., показало отсутствие значимых улучшений симптомов СРК у детей при применении амитриптилина, однако в другом ретроспективном исследовании, в котором участвовали 98 детей с функциональными желудочно-кишечными расстройствами, длительное лечение амитриптилином (от 1 до 45 мес) показало улучшение настроения и снижение выраженности симптомов СРК у 75% пациентов. В то же время 5% детей прекратили лечение из-за побочных эффектов данного лекарственного препарата [31].

Следует отметить, что ТЦА имеют узкий терапевтический диапазон, что увеличивает риск госпитализаций по сравнению с применением других групп антидепрессантов. Эти препараты также характеризуются длительным периодом полувыведения (около 10–50 ч) и высокой степенью связывания с белками плазмы, что может в случае передозировки (10–20 мг/кг) представлять серьезную угрозу для жизни. Среди наиболее опасных побочных эффектов передозировки ТЦА следует выделить суицидальные мысли и нарушение сердечного ритма [11, 31, 36]. Метаболизм амитриптилина также зависит от ферментов CYP2D6 и CYP2C19, полиморфизмы которых могут приводить к индивидуальным различиям в ответе на лечение и повышенному риску побочных эффектов [37].

Причины вариабельности терапии антидепрессантами

Вопрос индивидуальной вариабельности ответа на лечение антидепрессантами представляет собой значительную проблему для врачей, назначающих данные лекарственные препараты пациентам с тревожными расстройствами и депрессией. Эта проблема обусловлена множеством факторов, включая влияние окружающей среды, физиологические и психологические особенности, а также генетическую предрасполо-

женность. В частности, генетические факторы играют важную роль в формировании фармакокинетического и фармакодинамического профиля препаратов. В связи с этим фармакогеномика, изучающая влияние генетики на ответ организма на лекарства, представляет собой перспективное направление для оптимизации терапии, позволяя достигать наилучших терапевтических результатов и минимизировать риск возникновения побочных эффектов [38].

Одним из важнейших аспектов, определяющих фармакокинетику, является генетический полиморфизм генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, а также белков, ответственных за транспортировку лекарств. В частности, вариации в генотипе CYP (цитохром P450), который выступает одной из главных ферментных систем, участвующих в метаболизме множества лекарственных средств, могут существенно влиять на концентрацию препаратов в крови. Эти колебания могут, с одной стороны, снижать эффективность терапии, а с другой — увеличивать риск развития побочных реакций [39].

Генетический полиморфизм в CYP может приводить к формированию различных фенотипов метаболизма — быстрого (препарат быстро метаболизируется, что приводит к снижению его концентрации до субтерапевтического уровня) или медленного (сниженная активность ферментов приводит к накоплению препарата и повышению его концентрации до сверхтерапевтического уровня, что увеличивает риск развития побочных реакций). В норме, при отсутствии мутаций, наблюдается фенотип экстенсивного метаболизатора, при котором метаболизм происходит с нормальной скоростью. Эта вариабельность метаболических фенотипов является важным фактором, объясняющим различия в эффективности и безопасности антидепрессантов у разных пациентов [38].

Фармакогеномика антидепрессантов

Фармакогеномика представляет собой область науки, занимающуюся изучением генетических особенностей, которые могут существенно влиять на терапевтический ответ на лекарственные препараты. Этот подход является важным шагом на пути к персонализированной медицине, так как он позволяет объяснить индивидуальные различия в реакции на лекарства, основываясь на уникальном генетическом профиле каждого пациента. Таким образом, фармакогеномика способствует более точному определению дозировки и предотвращению нежелательных побочных эффектов [39].

Лечение СРК у детей представляет собой сложную задачу из-за многофакторного характера заболевания, включающего в себя психологические факторы, функциональные подтипы СРК, а также генетические вариации в ферментах, метаболизирующих лекарственные средства. Наиболее часто применяемые при лечении детского СРК антидепрессанты метаболизируются в печени ферментами семейства CYP450, такими как CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19. Среди этих ферментов CYP2D6 обладает наибольшей генетической вариабельностью, насчитывая более 100 аллельных вариантов, тогда как для CYP2C19 известно около 30 генетических полиморфизмов. Это генетическое разнообразие может существенно влиять на эффективность антидепрессантов у пациентов с СРК [40].

Фармакокинетические параметры, зависящие от генетических полиморфизмов, играют важную роль в определении безопасности и эффективности антидепрессантов. В зависимости от наличия определенных

однонуклеотидных полиморфизмов пациенты могут быть классифицированы как медленные метаболизаторы (оба аллеля дефектные или удалены), ультрабыстрые метаболизаторы (наличие нескольких копий функционального гена), промежуточные метаболизаторы (один аллель дефектный) или нормальные метаболизаторы (наличие нормально функционирующего гена). Соответственно, каждый пациент может по-разному реагировать на один и тот же антидепрессант [41].

Необходимо учитывать влияние полиморфных вариаций на фармакодинамические параметры. Если генетические вариации приводят к изменению структуры рецепторов, с которыми связывается препарат, это может снизить его терапевтическую эффективность и привести к необходимости смены лекарства [38].

Антидепрессанты, применяемые для лечения стресса, связанного с СРК, оказывают свое действие через ингибирование обратного захвата нейротрансмиттеров, таких как серотонин и норадреналин, что помогает уменьшить выраженность симптомов. SERT, кодируемый геном *SLC6A4*, играет ключевую роль в обратном захвате серотонина из синаптической щели. Однако ген *SLC6A4* существует в двух вариантах — короткий (S) и длинный (L) аллели. Пациенты с генотипом S/S характеризуются сниженной экспрессией SERT, что приводит к нарушению баланса уровня серотонина в мозге и, как следствие, к депрессивным симптомам. Из-за уменьшенного числа активных участков связывания СИОЗС не могут эффективно взаимодействовать с SERT, экспрессированными с коротких аллелей, что делает их применение в таких случаях неэффективным. В подобных ситуациях более целесообразным будет переход на антидепрессанты других классов, такие как ИОЗСН или ТЦА. Полиморфизмы в генах *SLC6A2* (кодирует NET) или *SLC6A3* (кодирует транспортер дофамина (DAT)) также могут существенно влиять на механизм действия препаратов [38, 42, 43].

Несмотря на наличие значительного объема информации о генетических вариациях и их влиянии на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, генетическое тестирование редко применяется в детской и подростковой психиатрии. Полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, создают серьезные затруднения для медицинских работников при выборе оптимальной дозировки и типа антидепрессанта. В результате пациенты часто прекращают лечение при появлении побочных эффектов или недостаточной эффективности препарата. Постоянная смена лекарств становится источником фрустрации для пациентов, приводит к значительным временным и финансовым затратам и нередко влечет за собой отказ от лечения [44].

Современные проблемы терапии антидепрессантами СРК у детей

Согласно данным Центра функциональных желудочно-кишечных расстройств и нарушений моторики при Университете Северной Каролины, 67% подростков с СРК не обращаются за медицинской помощью. Среди тех, кто все же обращается за консультацией, значительная часть пациентов отрицает влияние стресса на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта и отказывается от приема антидепрессантов. При этом решение о назначении лекарственных препаратов принимается, как правило, родителями. Предупреждение на упаковках антидепрессантов о возможном повышенном риске суицидального поведения вызывает у родителей опасения

относительно использования этих препаратов в педиатрической практике [11, 31].

Эффективность антидепрессантов варьирует у разных пациентов, что связано с множеством факторов, включая возраст, пол, физиологические и окружающие условия, а также генетическую предрасположенность. Генетические полиморфизмы в генах ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антидепрессантов, что приводит к различным уровням экспозиции препарата у пациентов, принимающих одинаковую дозу [11, 30, 31, 42, 45, 46].

Взаимодействие между кишечником и мозгом, известное как ось «кишечник – мозг», оказывает существенное влияние на состояние здоровья. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может вызывать пищевую непереносимость вследствие висцеральной гиперчувствительности, рецидивирующие инфекции из-за дисбаланса микрофлоры кишечника, а также психологические расстройства, такие как тревога и депрессия, которые могут быть связаны с пониженным уровнем серотонина. Хотя применение антидепрессантов демонстрирует некоторую эффективность в лечении симптомов СРК у взрослых пациентов, в педиатрической практике пока не получено убедительных доказательств их пользы [47].

Ограниченность данных клинических исследований по применению антидепрессантов у детей обусловлена двумя основными факторами. Во-первых, неоднородность дизайна исследований и различие первичных конечных точек затрудняют воспроизведение результатов и увеличивают вариабельность среди участников. Во-вторых, из-за серьезных побочных эффектов и предупреждений о возможных рисках многие родители отказываются участвовать в клинических исследованиях, включающих использование антидепрессантов у детей [11, 31].

СРК существенно снижает качество жизни ребенка, вызывая страх перед возможными обострениями, что приводит к пропускам школьных занятий. Диагностика и лечение часто сопровождаются назначением ненужных медикаментов, таких как антибиотики для лечения желудочно-кишечных инфекций, и проведением инвазивных процедур, включая эндоскопию, колоноскопию и анализы крови. Хронические эпизоды СРК и их лечение становятся источником дополнительного стресса для семьи, оказывая как эмоциональное, так и финансовое воздействие, поскольку для исключения ошибочного диагноза часто требуется участие нескольких специалистов [11, 27, 48].

Эффективность некоторых антидепрессантов в терапии СРК у детей

Циталопрам представляет собой СИОЗС, который может снизить выраженность симптомов СРК за счет увеличения уровня серотонина. Важно отметить, что данный препарат оказывает различное влияние на моторику кишечника в зависимости от типа СРК. Так, у пациентов с СРК-Д циталопрам снижает моторику кишечника, тогда как у пациентов с СРК-З, наоборот, способствует ее увеличению [49].

В одном из исследований была проведена сравнительная оценка эффективности циталопрама и плацебо. На начальном этапе исследования болевые показатели в группе, получавшей циталопрам, и в группе плацебо были практически идентичны: $3,8 \pm 0,8$ и $3,6 \pm 0,8$ соответственно. Однако по завершении 12-недельного курса

лечения было отмечено снижение болевых показателей до $1,84 \pm 1,56$ в группе циталопрама и до $1,44 \pm 1,5$ в группе плацебо. Несмотря на уменьшение боли в обеих группах, статистически значимых различий между ними выявлено не было [50]. В этой связи требуется проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований с участием более многочисленных выборок, чтобы объективно оценить эффективность циталопрама у детей с СРК.

Амитриптилин, относящийся к группе ТЦА, получил одобрение FDA для применения при функциональной абдоминальной боли у взрослых. У детей он не одобрен FDA, однако в некоторых случаях врачи могут назначать низкие дозы амитриптилина, если предполагаемая польза от терапии превышает возможные риски [11, 30].

Механизм действия амитриптилина при абдоминальной боли связан с его антиноцицептивными свойствами, которые снижают болевой порог через воздействие как на периферические, так и на центральные болевые пути [1, 51, 52].

В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 90 детях, было установлено, что средний болевой показатель до начала лечения составлял $16,7 \pm 7,3$ в группе амитриптилина и $13,9 \pm 5,5$ в группе плацебо ($p < 0,0001$). После завершения лечения эти показатели снизились до $6,1 \pm 5,9$ и $11,5 \pm 5,9$ соответственно ($p < 0,0001$). Период приема амитриптилина в исследовании составил 12 нед. Помимо этого, данное исследование показало улучшение качества жизни у детей, принимавших амитриптилин. Так, начальные показатели качества жизни составляли $2,7 \pm 1,9$ в группе амитриптилина и $2,6 \pm 1,7$ в группе плацебо. После завершения лечения наблюдалось значительное улучшение качества жизни в группе амитриптилина ($2,3 \pm 1,6$), тогда как в группе плацебо этот показатель снизился до $0,9 \pm 1,6$ [51].

В другом исследовании, проведенном среди 168 детей, принимавших амитриптилин в течение 8 нед, было показано, что после приема амитриптилина у 59% участников значительно улучшалось самочувствие, в то время как 4% отметили ухудшение состояния. В группе плацебо улучшение наблюдалось у 53% детей, ухудшение — у 2% [52].

Данные этих исследований указывают на то, что амитриптилин может эффективно снижать выраженность болевого синдрома у пациентов с СРК.

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном с участием 33 девушек-подростков, которым назначали амитриптилин в дозировке 10–30 мг/сут, было установлено значительное улучшение качества жизни. Помимо этого, участницы исследования отметили уменьшение частоты эпизодов диареи, связанной с СРК, и снижение интенсивности абдоминальной боли. Дополнительные данные об эффективности амитриптилина были получены в другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном среди детей с СРК. В этом исследовании на протяжении 8 нед изучалось влияние трех различных доз амитриптилина на самочувствие пациентов. Результаты продемонстрировали, что применение амитриптилина приводит к улучшению качества жизни и снижению болевых симптомов у детей [53].

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ СРК У ДЕТЕЙ VSL#3

VSL#3 представляет собой комплекс пробиотиков, состоящий из живых лиофилизированных бактерий, продуцирующих молочную кислоту, с общей концентрацией

450 млрд бактерий в одном саше. В состав данного комплекса входят восемь различных штаммов микроорганизмов: *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [54].

В ходе проведенного исследования была оценена эффективность VSL#3 по сравнению с плацебо в снижении выраженности симптомов у пациентов с СРК. На начальном этапе средняя оценка симптомов в обеих группах была идентичной и составляла $4,1 \pm 0,22$ в группе, получавшей пробиотик, и $4,1 \pm 1,7$ в группе плацебо. После 6 нед терапии показатели значительно изменились: в группе VSL#3 наблюдалось существенное снижение оценки симптомов — до $2,2 \pm 0,29$, в то время как в группе плацебо этот показатель составил $3,06 \pm 0,35$ [55].

Таким образом, VSL#3 продемонстрировал значительное преимущество в снижении выраженности симптомов СРК по сравнению с плацебо.

Особое внимание в исследовании уделено абдоминальной боли как одному из ключевых симптомов СРК. Исходные оценки боли составляли $2,12 \pm 0,2$ в группе VSL#3 и $1,9 \pm 0,18$ в группе плацебо. По прошествии 6 нед терапии показатели боли снизились до $1,09 \pm 0,13$ в группе, получавшей VSL#3, и до $1,46 \pm 0,13$ в группе плацебо. Также в этом исследовании была проанализирована динамика показателей вздутия живота. Исходные оценки вздутия составляли $2,4 \pm 0,18$ в группе VSL#3 и $2,1 \pm 0,2$ в группе плацебо. Спустя 6 нед приема VSL#3 показатель вздутия снизился до $1,05 \pm 0,14$, тогда как в группе плацебо он составил $1,6 \pm 0,2$ [55]. Эти результаты свидетельствуют о значительном эффекте VSL#3 в снижении выраженности болевого синдрома и уменьшении вздутия живота у пациентов с СРК.

Bacillus coagulans Unique IS2

В исследовании была проведена оценка эффективности *Bacillus coagulans Unique IS2* по сравнению с плацебо. Начальные показатели боли в группе, получавшей *Bacillus coagulans Unique IS2*, составляли $3,8 \pm 0,55$, а в группе плацебо — $3,7 \pm 0,49$. В данном исследовании использовалась 11-балльная шкала Лайкерт, где 0 соответствует отсутствию улучшений, а 10 — максимальному улучшению [55]. После 8 нед терапии показатели боли значительно улучшились: в группе, получавшей пробиотик, оценка боли увеличилась до $7,62 \pm 0,98$, в то время как в группе плацебо она составила $4,23 \pm 1,40$ ($p < 0,001$) [55].

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) был исследован на предмет его эффективности в снижении болевого синдрома у пациентов с СРК. В начале исследования интенсивность боли в обеих группах была одинаковой и составляла $4,3 \pm 1,8$. После 12 нед терапии интенсивность боли снизилась до $2,3 \pm 1,3$ в группе, получавшей LGG, и до $3,4 \pm 2,1$ в группе плацебо. Таким образом, LGG оказался эффективным в уменьшении болевого синдрома у пациентов с СРК [56].

РОЛЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ТЕРАПИИ СРК У ДЕТЕЙ

Псиллиум

Псиллиум (волокно, получаемое из оболочки семян подорожника блошного (*Plantago ovata*)), применяемый внутрь (*per os*), представляет собой эффективное сред-

ство для лечения СРК благодаря его способности удерживать воду, что приводит к увеличению объема и смягчению стула. Кроме того, данный растительный компонент проявляет пребиотические свойства и оказывает иммуномодулирующее действие, что также способствует его терапевтическому эффекту [1, 57]. В одном из исследований была изучена эффективность псиллиума в терапии СРК с использованием шкалы оценки тяжести синдрома раздраженного кишечника (IBS-SSS). На начальном этапе лечения средние значения IBS-SSS в группе, получавшей псиллиум, составляли $265,976 \pm 84,60$, а в группе плацебо — $289,35 \pm 68,41$. После завершения курса лечения наблюдалось значительное снижение этих показателей: в группе псиллиума до $102,31 \pm 94,77$ ($p = 0,048$), в то время как в группе плацебо снижение было менее выраженным — до $225,161 \pm 106,54$ ($p = 0,00$) [57].

Отдельное внимание в исследовании уделено частоте возникновения болевого синдрома. На исходном уровне частота возникновения болевого синдрома была схожей в обеих группах: $16,68 \pm 1,657$ в группе псиллиума и $15,02 \pm 1,9$ в группе плацебо. Однако после лечения в группе, получавшей псиллиум, наблюдалось значительное снижение частоты возникновения болевого синдрома — до $8,4 \pm 1,893$, тогда как в группе плацебо этот показатель составил $11,24 \pm 1,65$ [58].

Эти данные убедительно свидетельствуют об эффективности псиллиума в снижении тяжести симптомов и частоты возникновения болевого синдрома у детей с синдромом раздраженного кишечника.

Масло мяты перечной

Масло мяты перечной является важным терапевтическим средством, которое изготавливается посредством паровой дистилляции свежих листьев мяты. Оно давно известно своими свойствами, позволяющими облегчить абдоминальный дискомфорт. Основное активное вещество этого масла, l-ментол, действует через несколько механизмов, что способствует уменьшению боли в животе. В частности, масло мяты перечной функционирует как блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры, что приводит к значительному снижению амплитуды и частоты мышечных сокращений [1].

РОЛЬ КОРРЕКТОРОВ МОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В ТЕРАПИИ СРК У ДЕТЕЙ

Тримебутин представляет собой агонист опиоидных рецепторов, действующий на периферические δ (дельта), μ (мю), κ (каппа) и δ (дельта) опиоидные рецепторы. Механизм его действия основан на способности модулировать высвобождение вазоактивного кишечного пептида (VIP), гастрина и глюкагона. Кроме того, тримебутин стимулирует выделение мотилина, который играет ключевую роль в активизации моторики желудка и тонкой кишки, а также тормозит развитие воспалительной реакции через модуляцию toll-подобных рецепторов [59].

В одном из исследований, проведенном среди 78 детей, страдающих СРК, была установлена значительная эффективность тримебутина по сравнению с группой, не получавшей лечения. У детей, получавших тримебутин, клиническое выздоровление наблюдалось значительно чаще по сравнению с теми, у кого улучшение происходило спонтанно ($p < 0,0001$). Важно отметить, что в ходе данного исследования не было зафиксировано побочных эффектов.

В дополнение к перечисленному тримебутин обладает антимускариновым действием [1, 60, 61]. В исследовании, проведенном в Турции, изучалась эффективность тримебутина у подростков с диагнозом СРК. В выборку исследования вошли 184 пациента в возрасте от 4 до 18 лет, у которых был подтвержден диагноз СРК. Результаты показали, что в группе, получавшей тримебутин, наблюдалось значительное уменьшение симптомов, охватившее 94,9% участников. В то же время в группе, получавшей плацебо, улучшение наблюдалось лишь у 20,5% пациентов. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности тримебутина в снижении выраженности симптомов СРК у подростков [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРК у детей представляет собой сложное и многофакторное заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. В данном обзоре рассмотрены ключевые аспекты патофизиологии, диагностики и современных методов лечения СРК у детей с особым акцентом на фармакотерапию, использование пробиотиков и растительных компонентов.

Понимание механизмов, лежащих в основе развития СРК, таких как нарушения в оси «кишечник – мозг», дисбаланс микробиоты кишечника и влияние психосоциального стресса, имеет ключевое значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Фармакологические методы лечения, включая применение антидепрессантов, спазмолитиков и пробиотиков, демонстрируют значительный потенциал в управлении симптомами СРК. Однако индивидуальные вариации ответа на терапию, обусловленные генетическими факторами, остаются серьезной проблемой, требующей дальнейшего изучения и внедрения персонализированных подходов к лечению.

Особую важность представляет роль пробиотиков, таких как VSL#3 и *Bacillus coagulans*, в поддержании гомеостаза микробиоты и снижении симптомов СРК. Данные исследования показывают, что эти препараты могут значительно улучшить качество жизни пациентов, снижая выраженность болевого синдрома и уменьшая вздутие живота. Включение растительных компонентов, таких как псиллиум и масло мяты перечной, в комплексное лечение СРК также может способствовать уменьшению симптоматики за счет их пребиотических и антимускариновых свойств.

Тем не менее, несмотря на достижения в терапии СРК, остается необходимость в проведении дополнительных рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности различных терапевтических подходов, особенно у детей. Важно также учитывать психологические аспекты заболевания и интегрировать психотерапевтические методы, такие как когнитивно-поведенческая терапия, в общую стратегию лечения.

Таким образом, комплексный подход, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения, является наиболее эффективным в управлении симптомами СРК у детей. Персонализированный подбор терапии с учетом генетических и психологических особенностей пациента будет способствовать повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Кроме того, необходимо отметить, что при наличии методических возможностей следует определить у пациента полиморфизмы генов, кодирующих CYP P450

(в контексте большинства психоактивных лекарственных средств основными метаболитизаторами являются следующие изоформы P450: 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). При этом следует изучать те формы CYP P450, которые задействованы в метаболизме того антидепрессанта, который врач считает нужным назначить.

Также стоит помнить о лекарственном взаимодействии, в связи с чем следует подробно расспросить, какие препараты принимает конкретный пациент, уточнить, какими изформами P450 метаболизируются эти препараты. Это позволит наиболее оптимально подобрать нужную терапевтическую дозу и свести к минимуму побочные эффекты данных препаратов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, анализ полученных данных, окончательное редактирование.

К.М. Николайчук — поиск литературы, перевод, оформление списка литературы.

А.С. Веремченко — поиск литературы, перевод.

И.Д. Левченко — поиск литературы, перевод.

П.Я. Платонова — поиск литературы, перевод.

М.Ф. Новикова — поиск литературы, перевод.

А.С. Тумас — поиск литературы, перевод.

Е.Е. Вергунова — поиск литературы, перевод.

Д.А. Лукичев — поиск литературы, перевод.

Д.А. Сергеев — поиск литературы, перевод.

Е.В. Шрайнер — концепция статьи, окончательное редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — the concept of the article, analysis of the data obtained, final editing.

Kirill M. Nikolaychuk — literature search, translation, design of the list of references.

Anastasia S. Veremenko — literature search, translation.

Irina D. Levchenko — literature search, translation.

Polina Ya. Platonova — literature search, translation.

Maria F. Novikova — literature search, translation.

Artem S. Tumas — literature search, translation.

Ekaterina E. Vergunova — literature search, translation.

Dmitriy A. Lukichev — literature search, translation.

Danil A. Sergeev — literature search, translation.

Evgenia V. Shrayner — the concept of the article, final editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

К.М. Николайчук

<https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>

А.С. Веремченко

<https://orcid.org/0009-0002-9228-2350>

И.Д. Левченко

<https://orcid.org/0009-0002-7317-6077>

П.Я. Платонова

<https://orcid.org/0009-0004-1880-9585>

М.Ф. Новикова

<https://orcid.org/0009-0008-7479-8277>

А.С. Тумас

<https://orcid.org/0009-0004-1138-6049>

Е.Е. Вергунова

<https://orcid.org/0009-0003-0793-4236>

Д.А. Лукичев

<https://orcid.org/0009-0000-5888-0651>

Д.А. Сергеев

<https://orcid.org/0009-0007-9699-233X>

Е.В. Шрайнер

<https://orcid.org/0000-0003-3606-4068>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alyasi AS, Altawili MA, Alabbadi AF, et al. Pharmacological Management for Pediatric Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Cureus*. 2023;15(11):e49197. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.49197>
2. Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ*. 2015;350:h1622. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1622>
3. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
4. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00181-5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>
5. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12144–12160. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12144>
6. Yu SJ, Lee HS, Gung HJ, et al. IBS Research Study Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Efficacy of a Restrictive Diet in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Korean J Gastroenterol*. 2022;80(1):6–16. doi: <https://doi.org/10.4166/kjg.2022.014>
7. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
8. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
9. Gill PA, Inniss S, Kumagai T, et al. The Role of Diet and Gut Microbiota in Regulating Gastrointestinal and Inflammatory Disease. *Front Immunol*. 2022;13:866059. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.866059>
10. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126982>
11. Rughwani T. Current Awareness and Tools Available for Stress-Induced IBS in Children. 2024. In: *Digital Commons @ Harrisburg University*. Website. Available online: <https://digitalcommons.harrisburgu.edu/dandt/13>. Accessed on August 31, 2024.
12. Chogle A, Mintjens S, Saps M. Pediatric IBS: an overview on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Ann*. 2014;43(4):e76–e82. doi: <https://doi.org/10.3928/00904481-20140325-08>
13. Algera J, Lövdahl J, Sjölund J, et al. Managing pain in irritable bowel syndrome: current perspectives and best practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(9):871–881. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2242775>
14. Jing F, Zhang J. Metabolic kinetics of 5-hydroxytryptamine and the research targets of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2014;59(11):2642–2648. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3244-x>
15. Chen M, Ruan G, Chen L, et al. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:817100. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817100>
16. Fu R, Chen M, Chen Y, et al. Expression and clinical significance of 5-HT and 5-HT₃R in the intestinal mucosa of patient with diarrhea-type irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3077–3082. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7297>
17. Stasi C, Bellini M, Gambaccini D, et al. Neuroendocrine Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome Patients: A Pilot Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):428–434. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm16155>
18. Kridler J, Kamat D. Irritable Bowel Syndrome: A Review for General Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016;45(1):e30–e33. doi: <https://doi.org/10.3928/00904481-20151208-01>
19. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1262–1270.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.048>
20. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00180-3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>
21. Singh SV, Ganguly R, Jaiswal K, et al. Molecular signalling during cross talk between gut brain axis regulation and progression of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2023;11(19):4458–4476. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i19.4458>
22. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2018;17(4):28–32.
23. Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023;28(4):1451–1465. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w>
24. Cerdó T, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhnlein A, et al. Impact of Total Parenteral Nutrition on Gut Microbiota in Pediatric Population Suffering Intestinal Disorders. *Nutrients*. 2022;14(21):4691. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214691>
25. Craven LJ, Silverman M, Burton JP. Transfer of altered behaviour and irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) through fecal microbiota transplant in mouse model indicates need for stricter donor screening criteria. *Ann Transl Med*. 2017;5(24):490. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.10.03>
26. De Palma G, Lynch MD, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med*. 2017;9(379):eaaf6397. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6397>
27. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2211–2235. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>
28. Donnet AS, Hasan SS, Whorwell PJ. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: patient expectations and perceptions. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221074208. doi: <https://doi.org/10.1177/17562848221074208>
29. Rexwinkel R, de Bruijn CMA, Gordon M, et al. Pharmacologic Treatment in Functional Abdominal Pain Disorders in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147(6):e2020042101. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-042101>
30. Dwyer JB, Bloch MH. Antidepressants for Pediatric Patients. *Curr Psychiatr*. 2019;18(9):26–42F.
31. Bonilla S, Nurko S. Focus on the use of antidepressants to treat pediatric functional abdominal pain: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:365–372. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S146646>
32. Deodhar M, Rihani SBA, Darakjian L, et al. Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):148. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148>
33. Huang X, Li C, Li C, et al. CYP2C19 Genotyping May Provide a Better Treatment Strategy when Administering Escitalopram in Chinese Population. *Front Pharmacol*. 2021;12:730461. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730461>
34. Maciaszek J, Pawłowski T, Hadryś T, et al. The Impact of the CYP2D6 and CYP1A2 Gene Polymorphisms on Response

- to Duloxetine in Patients with Major Depression. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13459. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241713459>
35. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. ATLANTIS trialists. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10414):1773–1785. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01523-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01523-4)
36. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, et al. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):897–907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.023>
37. Dean L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In: *Medical Genetics Summaries*. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., eds. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2017.
38. Radosavljevic M, Svob Strac D, Jancic J, Samardzic J. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes (Basel)*. 2023;14(5):1095. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14051095>
39. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet*. 2023;24(6):350–362. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00572-8>
40. Thümmel S, Dor E, David R, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 2018;9:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>
41. Austin-Zimmerman I, Wronska M, Wang B, et al. The Influence of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic Variation on Diabetes Mellitus Risk in People Taking Antidepressants and Antipsychotics. *Genes (Basel)*. 2021;12(11):1758. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12111758>
42. Lam D, Ancelin ML, Ritchie K, et al. Genotype-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):282. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1850-4>
43. Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*. 2010;68(6):536–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.034>
44. Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends Pharmacol Sci*. 2022;43(12):1055–1069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.011>
45. Aka I, Bernal CJ, Carroll R, et al. Clinical Pharmacogenetics of Cytochrome P450-Associated Drugs in Children. *J Pers Med*. 2017;7(4):14. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm7040014>
46. Lu PL, Velasco-Benitez CA, Saps M. Sex, Age, and Prevalence of Pediatric Irritable Bowel Syndrome and Constipation in Colombia: A Population-based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):e137–e141. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001391>
47. Karunanayake A, Devanarayana NM, Rajindrajith S. Early life events in functional abdominal pain disorders in children. *PLoS One*. 2022;17(11):e0275419. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275419>
48. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, et al. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):193–201. doi: <https://doi.org/10.1080/1747412.4.2017.1282820>
49. Trinkley KE, Nahata MC. Medication management of irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2014;89(4):253–267. doi: <https://doi.org/10.1159/000362405>
50. Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1642–1650. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12444>
51. Seetharaman J, Poddar U, Yachha SK, et al. Efficacy of amitriptyline in pediatric functional abdominal pain disorders: A randomized placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(4):685–691. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15765>
52. Saps M, Youssef N, Miranda A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1261–1269. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.060>
53. Crawford J, Tran P, Shaw JS, Shaw RJ. Current Pharmacological Treatments for Childhood-Onset Somatic Symptom and Related Disorders (SSRD) and Functional Gastrointestinal Disorders (FGID). *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2020;7:120–143. doi: <https://doi.org/10.1007/s40501-020-00209-9>
54. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24–30. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95>
55. Sudha MR, Jayanthi N, Aasin M, et al. Efficacy of Bacillus coagulans Unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo controlled study. *Benef Microbes*. 2018;9(4):563–572. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2017.0129>
56. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, et al. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1445–e1452. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0467>
57. Menon J, Thapa BR, Kumari R, et al. Efficacy of Oral Psyllium in Pediatric Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Control Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(1):14–19. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003622>
58. Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, et al. Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):712–719.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.045>
59. Ogawa N, Nakajima S, Tamada K, et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.109029>
60. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.90>
61. Kaneto H, Takahashi M, Watanabe J. The opioid receptor selectivity for trimebutine in isolated tissues experiments and receptor binding studies. *J Pharmacobiodyn*. 1990;13(7):448–453. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb1978.13.448>

Статья поступила: 31.08.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 31.08.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [*Anatoly I. Khavkin*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 [**address:** 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Николайчук Кирилл Михайлович, студент [*Kirill M. Nikolaychuk*, student]; **e-mail:** k.nikolaichuk@g.nsu.ru; **e-Library SPIN:** 9085-8093

Веретенко Анастасия Сергеевна, студентка [*Anastasia S. Veremenko*, student]; **e-mail:** a.veremenko@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 6004-0888

Левченко Ирина Дмитриевна, студентка [*Irina D. Levchenko*, student]; **e-mail:** i.levchenko@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 4701-3400

Платонова Полина Яковлевна, студентка [*Polina Ya. Platonova*, student] **e-mail:** p.platonova@g.nsu.ru

Новикова Мария Федоровна, студентка [*Maria F. Novikova*, student]; **e-mail:** m.novikova2@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 2719-9753

Тумас Артем Сергеевич, студент [*Artem S. Tumas*, student] **e-mail:** a.tumas@g.nsu.ru

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студентка [*Ekaterina E. Vergunova*, student]; **e-mail:** e.vergunova@g.nsu.ru;
e-Library SPIN: 7846-8500

Лукичев Дмитрий Алексеевич, студент [*Dmitriy A. Lukichev*, student]; **e-mail:** d.lukichev@g.nsu.ru

Сергеев Данил Алексеевич, студент [*Danil A. Sergeev*, student]; **e-mail:** d.sergeev1@g.nsu.ru

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н. [*Evgenia V. Shrayner*, MD, PhD]; **e-mail:** sch704@icloud.com;
e-Library SPIN: 1089-6080