

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

УДК: 616.34-008-036.1-07-08-053.4
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.17

*О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко,
В.П. Місник, Т.Л. Марушко*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
(КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)

Резюме. Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) займають одне з провідних місць в структурі патології органів травлення у дітей раннього віку і характеризуються різноманітними клінічними проявами. У клінічних рекомендаціях на підставі сучасних доказових даних показано, що однією з причин розвитку ФЗК у дітей будь-якої вікової групи є зрушення кількісних і якісних характеристик кишкової мікробіоти та запропоновані практичні підходи до їх корекції. Найбільш перспективним є застосування біотерапевтичних формул, що містять як пробіотичні мікробні штами, так і синергічні пребіотики, та мають доведену клінічну ефективність і безпечність (статуси GRAS та QPS), активують ріст і метаболічну активність корисної мікрофлори. Впровадження запропонованих медичних технологій в комплексній терапії ФЗК дозволить попередити або провести своєчасну корекцію ФЗК у дітей грудного віку.

Клінічні рекомендації призначені для лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, гастроентерологів.

Ключові слова: діти раннього віку; функціональні захворювання кишечника; мікробіота; пробіотики.

Вступ

Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) займають одне з провідних місць в структурі патології органів травлення в дітей. У теперішній час їх розповсюдженість, за даними різних авторів, складає від 10-25 % до 70 % та має тенденцію до збільшення. ФЗК погіршують стан здоров'я дітей, досить часто супроводжуються розвитком ускладнень, мають довготривалі негативні наслідки та можуть бути тригерними факторами розвитку хронічної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що пояснює необхідність своєчасної діагностики та лікування.

На міжнародному рівні основним погоджувальним документом, який регламентує діагностику та лікування функціональних захворювань ШКТ, є так звані Римські критерії (Римський консенсус). У 2016 році були затверджені Римські критерії IV, які стали результатом 10-річної роботи більше ніж 120 спеціалістів із багатьох країн світу. У Римському консенсусі IV на підставі нових наукових досліджень та практики доказової медицини представлено нове визначення функціональних гастроінтестинальних розладів, внесені деякі зміни в класифікацію, уточнені відомості про патогенез та принципи патогенетичної терапії функціональних захворювань, у тому числі, більше уваги приділено ролі дисбіотичних порушень ШКТ. Зокрема наголошено, що кишкова мікробіота через аферентні та еферентні нервові волокна здатна впливати на

вісь «кишка – мозок», а кількісні та якісні зрушення мікробіоценозу кишки сприяють формуванню нормальних або патологічних станів.

Сучасні принципи лікування функціональних гастроінтестинальних розладів передбачають комплексний та послідовний підхід з урахуванням усіх етіопатогенетичних механізмів їх розвитку. Враховуючи дані досліджень останніх років підтримка функціональної активності мікрофлори та сталості кишкового гомеостазу є однією з прерогатив збереження нормального фізіологічного стану організму. Сучасні досягнення в галузі створення препаратів з пробіотичною дією розширюють можливість корекції дисбіозу кишечника в педіатрії.

У методичних рекомендаціях наведено сучасні дані про клінічні особливості та патогенез ФЗК у дітей раннього віку, підходи до діагностики та лікування.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, гастроентерологів.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ

За визначенням Римського консенсусу IV (2016 р.), функціональні гастроінтестинальні розлади – це розлади взаємодії «кишка - головний мозок».

Класифікація функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей за Римськими критеріями в редакції 2016 р. є наступною:

G. Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей:

Новонароджені / діти раннього віку

- G1. Малюкові зригування (малюкова регургітація)
- G2. Синдром румінації
- G3. Синдром циклічної блювоти
- G4. Малюкові кольки
- G5. Функціональна діарея
- G6. Малюкова дисезія
- G7. Функціональний закреп

Н. Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей:

Діти / підлітки

H1. Функціональні нудота та блювота

H1a. Синдром циклічної блювоти

H1b. Функціональна нудота та блювота

H1b1. Функціональна нудота

H1b2. Функціональна блювота

H1c. Синдром румінації

H1d. Аерофагія

H2. Функціональні розлади, які супроводжуються абдомінальним болем

H2a. Функціональна диспепсія

H2a1. Постпрандіальний дистрес-синдром

H2a2. Епігастральний больовий синдром

H2b. Синдром подразненого кишечника

H2c. Абдомінальна мігрень

H2d. Функціональна неспецифічна абдомінальна біль - NOS

H3. Функціональні розлади дефекації

H3a. Функціональний закреп

H3b. Неретентивне нетримання калу (енкопрез)

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

З точки зору практикуючого педіатра, серед дітей раннього віку найбільш розповсюдженою формою ФЗК є малюкові кольки (G4) - абдомінальний больовий синдром у дітей перших місяців життя. У відповідності до Римського консенсусу, малюкові кольки – функціональне захворювання, яке проявляється епізодами нападopodobного спастичного болю в животі, що супроводжуються голосним плачем дитини, неспокоєм та сучінням ніжками.

Критеріями діагностики малюкових кольок (Римський консенсус IV) є:

- вік дитини до 4 місяців;
- пароксизми дратівливості, неспокою або крику, які починаються та припиняються без очевидної причини;
- тривалість епізодів 3 або більше годин на добу;
- вони з'являються не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б 1 тижня;
- відсутні ознаки прогресування.

Напад кольок, як правило, починається раптово. При огляді дитини зазвичай живіт є піддутим й напруженим, ноги підтягнуті до живота і можуть миттєво випрямлятися. Може відмічатися почервоніння обличчя або блідість носо-губного трикутника. Загальний стан дітей з функціональними кишковими кольками не є порушеним, вони нормально прибавляють в масі тіла, мають добрий апетит.

Доведено, що інтенсивні кишкові кольки в ранньому віці мають тривалі негативні наслідки. Насамперед, стосується порушення тривалості та глибини сну дитини. Повноцінний сон є надзвичайно важливим для малюків раннього віку, особливо для немовлят, оскільки в процесі сну відбувається розвиток когнітивних функцій дитини, у першу чергу, процесів запам'ятовування (просторова та процедурна пам'ять), процесів навчання. Дослідження психомоторного розвитку дітей у віці 5 років, які мали проблеми зі сном у ранньому віці, показало достовірне зниження загального та вербального коефіцієнтів інтелектуального розвитку.

Клінічними спостереженнями показано, що

у дітей, які мали тривалі та інтенсивні кольки в ранньому віці, порушення сну зберігалось і в більш старшому віці. Так, наприклад, у віці 3-х років серед дітей, які мали малюкові кольки, порушення сну (труднощі із засинанням, часті пробудження тощо) спостерігались в 3 рази частіше, ніж в групі контролю, а негативні варіанти поведінки, агресія, порушення харчової поведінки – у 6 разів частіше, ніж в групі контролю. Аналогічні проблеми зберігаються також у дітей шкільного віку. Порушення сну у немовлят проектується в дорослому віці підвищеною тривожністю, агресією, порушенням функцій уваги та зосередження.

Кишкові кольки також негативно впливають на стан нервової системи малюка (при обстеженні неврологом у дітей частіше виявляються синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції). Відчутний негативний вплив малюкові кольки чинять також на якість життя родини, викликаючи відчуття тривоги, роздратованості, порушення сну у батьків, що сприяє ранньому згасанню лактації у матері.

Передумовами для виникнення кишкових кольок у дітей перших місяців життя вважають морфо-функціональну незрілість периферичної інервації кишечника, дисфункцію вегетативної нервової системи внаслідок перинатальних уражень ЦНС, незрілість ферментативної системи органів ШКТ, порушення формування мікробіоти кишечника, порушення техніки годування дитини (надто швидке ссання, аерофагія) та раціону харчування матері та деякі інші.

Сьогодні переглядають загальноприйняту точку зору на малюкові кольки, як виключно функціональну патологію. Численні дослідження показали, що кишкові кольки виключно функціонального характеру зустрічаються у дітей не так часто, а суттєва роль у їх виникненні в значній кількості дітей належить органічним змінам ШКТ, що обґрунтовує необхідність більш детального збору анамнезу та обстеження дітей (особливо у випадках інтенсивних та частих епізодів кишкових кольок, недостатній ефективності загальних організаційних заходів) для проведення диференціальної діагностики між первинними функціональними кольками та органічними захворюваннями ШКТ, які супроводжуються абдомінальним больовим синдромом. У дітей раннього віку при-

чиною вторинних кишкових кольок можуть бути запальні захворювання органів травлення, кишкові інфекції, недостатність функції підшлункової залози, ферментативна недостатність (зокрема лактазна), харчова алергія, вроджені аномалії розвитку ШКТ та ін.

Кишкові кольки вважаються найбільш раннім та частим проявом харчової алергії, пов'язаної, перш за все, з алергією на білок коров'ячого молока. Більше ніж 40 % немовлят, які мають симптоми алергії до коров'ячого молока, страждають від болісних кишкових кольок. При цьому характерним є те, що напад виникає під час або невдовзі після годування. На практиці у більшості дітей з харчовою алергією кишкові кольки з'являються після переведення дитини на штучне вигодовування молочними сумішами на основі цільного коров'ячого молока. У деяких випадках гастроінтестинальні прояви харчової алергії можуть розвинути також і в дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні (особливо тих, матері яких страждають на алергічні захворювання, а також при порушеннях раціону харчування жінки). Тому виражені малюкові кольки, особливо в поєднанні зі зригуваннями та блюванням, діареєю, які погано піддаються звичайним методам лікування, є підставою для поглибленого алергологічного обстеження дітей не тільки при штучному, а й при грудному вигодовуванні. Свчасна діагностика харчової алергії та виявлення етіологічних чинників захворювання дає змогу підвищити ефективність лікування та уникнути розвитку ускладнень.

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру кишкових кольок є: часті зригування, блювання, здуття живота, метеоризм, патологічні домішки в калі (кров, слиз), кашель, алергічна висипка на шкірі, клінічні прояви харчової алергії у членів родини, прогресуюче погіршення стану дитини, недостатня ефективність дієтичної корекції та медикаментозного лікування.

Посилення моторної функції нижніх відділів ШКТ клінічно проявляється функціональною діареєю (G5). Серед дітей раннього віку із діареєю у 20 % пацієнтів вона має функціональний характер.

Відповідно до Римського консенсусу IV, критеріями діагностики функціональної діареї у дітей раннього віку є:

- безболісна та така, що щоденно повторюється, дефекація шість або більше разів на добу з неформованими випорожненнями;
- дефекація під час неспання;
- відсутність затримки розвитку за умов адекватного забезпечення енергетичних потреб у дітей;
- вік понад 6 місяців;
- тривалість діареї не менше 4 тижнів.

Функціональна діарея призводить до порушення нормального функціонування харчового конвеєру. Швидкий транзит вмісту кишечника в результаті посилення моторної функції нижніх відділів ШКТ змінює порожнинне і мембранне перетравлення, внаслідок чого порушується засвоєння нутрієнтів. Результатом вираженої й тривалої зміни транспортної функції кишечника є синдром мальабсорбції та мальдигестії. Тривалий

перебіг діареї призводить не тільки до ураження перианальної ділянки, а й до змін у роботі сфінктерних апаратів товстої кишки, у першу чергу, прямої кишки.

Для уточнення діагнозу функціональної діареї необхідно проводити диференціальну діагностику з інфекційними захворюваннями кишечника, харчовою алергією, харчовою непереносимістю неалергічного характеру (лактазна недостатність, вроджені ферментопатії), захворюваннями печінки та підшлункової залози, гельмінтозами, лямбліозом, аліментарною діареєю внаслідок порушення раціону харчування дитини.

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру діареї є: зригування, блювання, напруження живота та метеоризм, прогресуюче наростання частоти випорожнень, патологічні домішки в калі (кров, слиз), алергічна висипка на шкірі, прогресуюче погіршення стану дитини, знижений апетит або відмова від їжі, фебрильна температура, ознаки зневоднення, різке збудження або загальмованість дитини, зміни у загальному аналізі крові.

Функціональні розлади акту дефекації у дітей раннього віку спостерігаються при малюковій дишезії та функціональному закрепі. Згідно Римських критеріїв діагностики IV, малюкова дишезія (G6) – це порушення координації м'язів тазової діафрагми та сфінктерів анального каналу, при яких спостерігається ускладнення акту дефекації.

Критеріями діагностики даного ФЗК є:

- дефекація починається через 10-15 хвилин після занепокоєння дитини, її напруження та плачу;
- відсутні порушення стану здоров'я;
- вік до 6 місяців.

При обстеженні дітей проводять диференціальну діагностику із функціональними та органічними захворюваннями ШКТ, які протікають із синдромом закрепу, в тому числі із вродженими аномаліями розвитку кишечника (хвороба Гіршпрунга, доліхоколон, аномалія сфінктерів анального каналу).

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру ускладнень акту дефекації є: зригування, блювання, здуття живота та метеоризм, відсутність самостійних випорожнень, зміни консистенції калу (щільний або рідкий), патологічні домішки в калі (кров, слиз), прогресуюче погіршення стану дитини.

У дітей раннього віку функціональна патологія кишечника досить часто представлена функціональним закрепом (G7) – порушенням функції кишечника, яке проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з віковою та індивідуальною нормою), ускладненням акту дефекації та/або зміною консистенції випорожнень. Звертання до педіатрів з приводу функціонального закрепу становить 3 % від всіх візитів та близько 30 % - до дитячого гастроентеролога.

Відповідно до Римського консенсусу IV, критеріями діагностики функціонального закрепу у дітей раннього віку є наявність протягом 1-го місяця не менше 2 із наступних ознак:

- два або менше спорожнювання кишечника на

тиждень (від одного разу в два-три дні до одного разу на тиждень та рідше);

- епізоди затримки дефекації, у деяких пацієнтів самостійні випорожнення відсутні;
- хворобливе спорожнювання кишечника,
- щільні, фрагментовані випорожнення у вигляді сухих кульок або грудок («овечий кал»);
- присутність великої кількості фекальних мас у прямій кишці;
- утворення «калових каменів», які можуть утруднювати дефекацію.

Додаткові критерії:

- дратівливість;
- зниження апетиту та/або раннє насичення.

Для дітей, які мають гігієнічні навички на момент постановки діагнозу, можуть бути використані додаткові критерії:

- принаймні один епізод нетримання калу після придбання гігієнічних навичок;
- великий діаметр калових мас, що викликає засорення унітазу за даними анамнезу.

Затримка транзиту хімусу по кишечнику при малюковій дизезії та функціональному закрепі у немовлят сприяє зашлакованості та підвищенню рівня інтоксикації організму, призводить до хронічної калової інтоксикації. При закрепах порушується стан мікробіоти кишечника за рахунок зменшення представників індигенної мікрофлори, активізації умовно-патогенної кишкової мікрофлори. Уповільнення просування хімусу по кишечнику призводить до зміни рН середовища верхніх відділів кишечника і, як наслідок, до зменшення колонізаційної резистентності тонкої кишки. Внаслідок цього відбувається інтенсивне заселення тонкої кишки нетиповими мікроорганізмами (так званій СНБР). Надлишкової колонізації клубової кишки у дітей раннього віку сприяє відносна слабкість ілеоцекального клапану, у зв'язку з чим вміст сліпої кишки, яка багата на мікробну флору, може закидатися у клубову кишку, що призводить до порушення процесів травлення, метеоризму та болі в животі. Уповільнення моторики нижніх відділів ШКТ також може викликати посилення вегетативних дисфункцій, алергічні захворювання, порушення обміну деяких вітамінів, зниження активності системи місцевого імунітету. Крім того, недосконалість моторної функції у дітей раннього віку, як правило, супроводжується порушенням секреції (значна варіабельність активності шлункової, панкреатичної та кишкової ліпази, низька активність пепсину), незрілістю дисахаридаз, зокрема лактази, а також незрілістю та / або порушенням стану мікрофлори кишечника.

Дефекація щільними каловими масами при закрепі часто призводить до травмування слизової оболонки прямої кишки, виникнення тріщин анального каналу, розвитку реактивного запалення (проктит, проктосигмоїдит), що посилює патологічний процес в кишечнику та погіршує стан дитини.

Діти із закрепом потребують комплексного обстеження. Необхідно проводити диференціальний діагноз між функціональними розладами та вродженими аномаліями розвитку кишечника (хвороба Гіршпрунга, доліхосигма, доліхоколон). Стійкі закрепи спостерігаються у дітей із тріщинами анального каналу або гіпертрофією внутрішнього

анального сфінктеру. Органічні захворювання органів травлення (недостатність екзокринної функції підшлункової залози, патологія гепатобіліарної системи, гельмінтози, харчова алергія) також можуть клінічно проявлятися синдромом закрепу.

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру закрепу є: зригування, блювання, здуття живота та метеоризм, патологічні домішки в калі (кров, слиз), алергічна висипка на шкірі, клінічні прояви харчової алергії у членів родини, прогресуюче погіршення стану дитини, недостатня ефективність дієтотерапії та медикаментозного лікування.

Як показує педіатрична практика, у дітей досить часто має місце поєднання функціональних розладів різних відділів ШКТ, а також їх поєднання з функціональними розладами в роботі біліарного тракту. Так, у немовлят малюкові кольки часто супроводжуються синдромом регургітації та/або функціональним закрепом. За результатами функціональних УЗД, більше 80 % дітей раннього віку із функціональними захворюваннями ШКТ мають функціональні захворювання біліарного тракту. При цьому для дітей першого року та особливо перших місяців життя характерними є гіпертонічні форми функціональних розладів біліарної системи (спазм сфінктера Одді із гіпокінезією жовчного міхура).

Найбільш важливу роль в патогенезі ФЗК відіграють порушення моторики гладкої мускулатури та роботи сфінктерів ШКТ за рахунок порушень взаємодії між ШКТ та нервовою системою (розлади центральної регуляції роботи органів травлення, дисфункції вегетативної нервової системи). Це стосується не тільки порушення частоти та характеру випорожнень (діарея, закреп), а й абдомінального больового синдрому. За даними УЗД та електрогастрографії, у дітей з кишковими кольками та функціональним закрепом мають місце порушення моторики ШКТ, які характеризуються уповільненням евакуації їжі, що сприяє посиленню метеоризму та спазму гладкої мускулатури, сфінктерів різних відділів травного каналу та біліарного тракту, яке викликає болісні відчуття в дитини.

Вагомою ланкою патогенезу ФЗК, насамперед кишкових кольок, є метеоризм - патологічний стан, який характеризується накопиченням газів у кишечнику внаслідок підвищеного газоутворення та/або недостатнього виділення. Основними проявами метеоризму є здуття та урчання живота, збільшення його розмірів, дискомфорт, посилена флатуленція, а також розвиток абдомінального больового синдрому внаслідок надмірного розтягнення стінок кишечника та/або напруження почеревини накопиченими в кишечнику газами.

Дослідженнями останніх років доведено, що надмірне заселення бактеріями гепатопанкреатодуоденальної зони призводить до інактивації та дефіциту панкреатичних ферментів за рахунок зміни рН, руйнування ферментів бактеріями, зниження їх концентрації внаслідок розведення кишкового вмісту, розладів моторики дванадцятипалої кишки та сфінктерного апарату підшлункової залози внаслідок дії подразнюючих субстанцій у

кишці. Як наслідок надмірної активності мікрофлори у верхніх відділах кишечника дитини розвивається так званий дисбіотичний метеоризм, оскільки в ранньому віці механізми пригнічення надмірного росту бактерій працюють недостатньо ефективно. При вторинних ФЗК на фоні харчової алергії розвивається синдром ендотоксемії, що обумовлений накопиченням значної кількості продуктів обміну: пірувату, лактату, продуктів порушеного метаболізму, біогенних амінів, цитокінів, простагландинів, лейкотрієнів та ін. Як результат дії зазначених медіаторів алергічного запалення виникає порушення моторики різних відділів ШКТ, що полягає в основі патогенезу ФЗК при харчовій алергії у дітей.

Неалергічна харчова непереносимість у дітей раннього віку найчастіше пов'язана з фізіологічною транзиторною або вторинною недостатністю лактази. В патогенезі ФЗК при даній формі гіперчутливості до їжі основну роль відіграє надмірне надходження лактози в товсту кишку, яке призводить до якісних і кількісних змін мікробіоти кишечника та підвищення осмотичного тиску в кишці. Накопичення нерозщепленої лактози супроводжується активацією умовно-патогенних мікроорганізмів, розвитком метаболічного дисбалансу, що спричиняє зниження рН інтестинального вмісту, посилення перистальтики, надмірне утворення великої кількості органічних кислот, газів (водню, метану, вуглекислоти) та води.

Останнім часом широко обговорюється роль кишкової мікробіоти в патогенезі функціональних захворювань ШКТ, що знайшло відображення в рішеннях Римського консенсусу IV (2016 р.) та 2-го Глобального саміту «Мікрофлора. Наука, яку варто створювати» (Рим, Італія, 9 березня 2018 року).

Кишкочивій мікробіоті надається значна, а подекуди і визначна роль, як одному з важливих факторів, що впливають на формування стану здоров'я людини, первинну профілактику захворювань, починаючи з перинатального періоду. Деякі дослідники називають кишкову мікробіоту спеціальним «мікробним органом» за її участь в імуностимуляції, синтезі вітамінів С, К, нікотинової, фолієвої кислот та біотину, регуляції моторики та інших функцій ШКТ, синтезі коротколанцюгових жирних кислот, які є головними джерелами енергії для епітеліальних клітин тощо. Ряд досліджень засвідчує, що дисбактеріоз кишечника може призводити до порушення як продукції, так і всмоктування вітамінів групи В, необхідних для синтезу ряду біологічно активних речовин (гістамін, серотонін), які беруть участь в забезпеченні моторної функції різних відділів ШКТ. Відомо про здатність кишкової мікрофлори змінювати секрецію та моторику кишечника, а також поріг вісцеральної чутливості шляхом впливу нейротрансмітерів на ентеринову систему кишок. В останні роки з'явилися нові дані про зв'язок кишкового біоценозу не лише з різними дисфункціями ШКТ, але також і з алергічними та аутоімунними хворобами, із захворюваннями серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, метаболічним синдромом, злоякісними новоутвореннями.

Застосування секвенування генів 16S рибосомальної РНК ампліфікованих бактеріальних

нуклеїнових кислот, отриманих з фекалій або біоптатів слизової оболонки (СО) кишечника дозволило по-новому ідентифікувати та класифікувати представників кишкової мікробіоти, спектр яких виявився більш різноманітним.

Мікробіоценоз травного тракту характеризується найбільш значними індивідуальними відмінностями - як на родовому й видовому, так і на штабовому рівнях. Було встановлено, що основними класами бактерій у кишечнику людини є *Bacteroidetes* та *Firmicutes*, які складають більше 90% усіх бактерій. Клас *Actinobacteria*, який включає біфідобактерії, у дорослих складає не більше 5% біоценозу, тоді як у дітей першого півріччя він домінує. Це обумовлено природним вигодовуванням та залежить від стану здоров'я матері, способу розродження тощо. Різноманітні негативні чинники, такі як відтерміноване прикладання новонародженого до грудей, догодовування молочними сумішами в період становлення лактації у матері, раннє штучне вигодовування (особливо нераціональне), антибактеріальна терапія тощо порушують процеси заселення ШКТ нормофлорою та сприяють розвитку дисбіотичних порушень. Діти, які народжені шляхом кесарева розтину, а також ті, що з перших днів життя знаходяться на штучному вигодовуванні, мають більш подовжений шлях становлення кишкової мікробіоти.

Сучасними молекулярно-генетичними дослідженнями доведено, що мікрофлора у дитини, на відміну від дорослої людини, відрізняється значною нестабільністю, а формування стійкого складу кишкової мікрофлори відбувається лише приблизно у трирічному віці.

Провідну роль у регуляції нормальної мікрофлори товстого кишечника та його стабільності відіграють біфідобактерії (ББ). У здорової дитини першого року життя 90-95% мікробіоценозу товстого кишечника складає біфідофлора, 2-10% представлені лактобактеріями (ЛБ), кишковою паличкою, стрептококами, ентерококами, стафілококами, бактероїдами. Серед вікових особливостей домінуючих штамів біфідобактерій є переважання *B. longum* subsp. *infantis*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, які мають протизапальний ефект та сприяють формуванню Th1- імунної відповіді, тоді як для дорослих характерні *B. longum* subsp., *Longum B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*, що сприяють Th2- імунній відповіді.

Бактерії роду *Lactobacillus* – це непатогенні грампозитивні неспороутворюючі облигатні або факультативні анаероби з високою ферментативною активністю. Вони є облигатною флорою з вираженим поліморфізмом, яка заселяє різні відділи ШКТ, починаючи з ротової порожнини і закінчуючи товстим кишечником, де вони підтримують рівень рН 5,5–5,6. У кишечнику здорової дитини присутні: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*.

Хоча ЛБ складають меншу частину флори кишечника, їх метаболічні функції цієї популяції є особливо значущими. У новонародженої дитини ЛБ складають 2,4 % нормальної флори кишечника. Завдяки здатності ЛБ утворювати такі речовини-

ни, як молочна кислота, лізоцим, лактоцини В, F, J, M, лактоцидин та ацидолін, що мають антибактеріальний ефект, вони в процесі життєдіяльності та взаємовідношень з іншими мікроорганізмами пригнічують ріст гнилісних мікроорганізмів, деяких видів умовно-патогенних бактерій та збудників гострих кишкових інфекцій.

Поряд з цим, молочнокислі бактерії необхідні для життєдіяльності не менш важливої популяції біфідобактерій. В експериментах на щурах спостерігали, що при відсутності або зменшенні ЛБ у кишечнику через деякий час відбувалося суттєве зниження кількості ББ.

Основні функції мікрофлори кишечника та механізми їх реалізації :

- **Захисна:** забезпечення колонізаційної резистентності: вибіркоче пригнічення факультативної флори; перешкоджання адгезії, розмноженню та інвазії мікроорганізмів, що надходять екзогенно; продукція лізоцимів, бактеріоцинів, H₂O₂, антимікробних факторів.

- **Травна:** продукція ферментів, які забезпечують гідроліз та всмоктування нутрієнтів.

- **Метаболічна:** регуляція обміну жовчних кислот, холестерину, водно-електролітного балансу, складу кишкових газів, підтримка диференційованих значень рН, детоксикація екзогенних та ендогенних метаболітів.

- **Синтетична:** синтез вітамінів В1, В2, В3, В5, В6, В9, В12, С, К, амінокислот, гормонів, біологічно активних речовин, летучих жирних кислот.

- **Імуномодулююча:** участь у дозріванні та функціонуванні імунокомпетентних структур кишечника, синтез імуноглобулінів, цитокинів.

Стан мікробіоценозу кишечника у дітей грудного віку слід розглядати як інформативний маркер, який віддзеркалює систему адаптаційних процесів.

Мікрофлора кишечника дітей перших місяців життя відрізняється обмеженістю видової різноманітності та, як наслідок, – зменшенням біологічної стійкості, недостатньою здатністю до саморегуляції. Скудність видового складу та нестабільність мікробіоценозу кишечника у дітей перших місяців життя призводить до розвитку ФЗК.

Причиною порушення кишкового мікробіоценозу може бути практично будь-яке захворювання органів ШКТ, у першу чергу таке, що супроводжується порушенням процесів травлення та всмоктування. Так, ферментативна недостатність (зокрема, лактазна), як і зниження абсорбційної функції тонкої кишки, є однією з причин розвитку мікроекологічних порушень кишечника. Завдяки локалізації лактази на апікальній поверхні зрілих ентероцитів вона піддається найбільшому ураженню при запальному процесі, надлишковому бактеріальному рості та інших факторах, що порушують морфофункціональний стан кишечника.

Дисбіоз та розмноження мікробів у тонкій кишці може бути причиною запалення СО кишечника, у зв'язку з чим підвищується проникність епітелію. Щіткова облямівка, у якій проходить заключна стадія гідролізу, стає доступною для бактерій. Прогресуюче ураження СО спричиняє зниження абсорбційної здатності епітеліальних клітин та порушення пристінкового травлення.

Формування ФЗК стає сприятливою умовою для ще більшого розмноження мікробів на цій ділянці ШКТ. Умовно-патогенна мікрофлора, що розмножується, сприяє запальним, дистрофічним, дисрегуляторним змінам СО кишечника.

Маючи на увазі ці дані, загальний патогенез ФЗК можна представити у вигляді порочного кола, роль пускового фактора у якому, можливо, відіграє порушення стану кишкової мікрофлори. Вона є джерелом накопичення патологічних метаболітів та газів, які мають стимулюючий вплив на чутливі рецептори кишки, що викликає зрив адаптації та посилює клінічну симптоматику ФЗК.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ

Сучасні принципи лікування ФЗК базуються на критеріях діагностики цих патологічних станів, які були визначені Римським Консенсусом IV (2016 р.) та передбачають комплексний підхід з урахування всіх етіопатогенетичних механізмів розвитку кожної форми функціональних розладів. Медикаментозна терапія з урахуванням патогенезу ФЗК повинна бути спрямована на покращення процесів травлення, відновлення порушеної моторики та зниження вісцеральної гіперчутливості, нормалізацію стану мікробіоти кишечника. Важливим є попереднє детальне обстеження пацієнта для виключення органічної патології, уточнення форми функціональних розладів, виявлення етіологічних чинників, що призвели до маніфестації хвороби.

Комплекс терапії при функціональних захворюваннях кишечника у дітейключає наступне:

- психокорекція, психологічна підтримка пацієнтів та їх батьків;

- лікування причини, що призвело до розвитку функціональних порушень, ліквідація провокуючих факторів, а також лікування супутніх захворювань;

- адекватна дієтотерапія, нормалізація режиму харчування та техніки вигодовування (у немовлят);

- позиційна терапія;

- медикаментозна терапія, напрямок та об'єм якої залежать від форми ФЗК.

Враховуючи визначальну роль розладів взаємодії «кишка – головний мозок» (порушення центральної регуляції роботи органів ШКТ, вегетативна дисфункція) у патогенезі функціональних гастроінтестинальних розладів діти з ФЗК в окремих випадках потребують огляду невролога з призначенням відповідного лікування.

Згідно міжнародних рекомендацій (Римський Консенсус IV) терапія первинних функціональних захворювань ШКТ повинна проводитись послідовно, переходячи при відсутності ефекту від одного етапу до іншого (терапія «step-by-step»): психологічна підтримка батьків → нормалізація режиму та техніки годування → дієтотерапія → постуральна терапія та фізіотерапія → фітотерапія → симптоматична медикаментозна терапія.

Важливим компонентом лікування ФЗК у дітей раннього віку є психологічна підтримка сім'ї та роз'яснювальна робота. Батькам необхідно пояснити причину виникнення функціонального роз-

ладу ШКТ у дитини, особливості його перебігу, важливість створення спокійного психологічного клімату в оточенні дитини та нормалізації способу життя родини. Особливо важливою є психологічна допомога матері при грудному вигодовуванні малюка, оскільки психоемоційний стан матері через продукцію грудного молока є значній мірі впливає на стан нервової системи дитини.

При консультуванні з приводу ФЗК необхідно звернути увагу на режим та техніку годування, відповідність раціону харчування до віку дитини, при необхідності – виправити помилки. При грудному вигодовуванні аналізується раціон харчування матері - з нього повинні бути виключені продукти, які можуть викликати метеоризм, екстрактивні речовини та продукти з потенційно вираженими алергенними властивостями. При виражених малюкових кольках та функціональній діарей слід виключити можливість розвитку харчової алергії з відповідною елімінаційною дієтою матері.

Грудне молоко, поряд з тим, що є незамінним харчовим субстратом, одночасно слугує джерелом надходження більш 100 біологічно активних субстанцій, серед яких неспецифічні фактори захисту (лактоферин, лізоцим, пропердин, інтерферон та ін.), імуноглобуліни, макрофаги, активні лімфоцити. Зокрема, з молоком матері дитина щоденно отримує більше 1000 мг секреторного імуноглобуліну А – компоненту, що є необхідним для формування кишкового бар'єру.

Грудне молоко забезпечує формування нормальної кишкової мікрофлори дитини, оскільки містить біфідо-, лактобактерії та інші мікроби, які мешкають у кишківнику матері, а також значну кількість бактеріальних ДНК, які програмують імунну систему новонароджених, що в подальшому захищає дитину від розвитку алергічних та аутоімунних захворювань. Домінуючий розвиток біфідофлори також обумовлений присутністю у жіночому молоці галактоолігосахаридів та лактози, які мають суттєву біфідогенну дію та сприяють формуванню нормального біоценозу.

У дітей з ФЗК, які знаходяться на штучному вигодовуванні, доцільно використовувати спеціалізовані молочні суміші, збагачені пробіотичними штамами з доказаними властивостями. Доцільно використання спеціалізованих сумішей на основі частково або високогідролізованих білків та сумішей із зниженим вмістом лактози, антирефлюксних (при зригуванні) сумішей та сумішей, які містять харчові волокна, середньоланцюгові жирні кислоти, пре- та пробіотики. Їх застосування сприяє зменшенню кількості епізодів плачу протягом тижня, а також сумарної тривалості часу плачу (при різних рівнях доказовості за даними багато центрових досліджень).

При функціональному закріпі дієтотерапія повинна відповідати наступним вимогам: забезпечення фізіологічних потреб в харчових речовинах та енергії; достатнє споживання рідини; виключення надмірного споживання білків та жирів, які можуть гальмувати моторику; збагачення раціону харчовими волокнами; консистенція їжі (у тому числі, страв прикорму для дітей 1-го року життя) не повинна бути надмірно подрібненою, гомогенізованою.

Фізичні методи лікування ФЗК включають елементи постуральної терапії – при кольках необхідно утримувати дитину у вертикальному положенні або лежачи на животі. Хороший ефект має масаж живота, тепло на живіт (прикладання теплої пелюшки або грілки), застосування газозвивідної трубки. При функціональному закріпі та малюковій дишезії застосовують методи стимуляції дефекації, це допомагає уникнути надмірного натужування дитини, розвитку калової інтоксикації та вторинного розширення просвіту нижніх відділів кишечника.

При ФЗК доведено ефект від фітотерапії із застосуванням рослинних засобів, які мають вітрогінну, послаблюючу, знеболюючу дію (трав'яні чаї на основі ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перечної та інш.).

При недостатньому ефекті від застосування вищенаведеної терапії використовують симптоматичне медикаментозне лікування в залежності від форми та клінічних проявів ФЗК. При захворюваннях, що супроводжуються метеоризмом, застосовують препарати симетикону, які мають вітрогінні властивості, попереджують відтворення та сприяють руйнуванню газових бульбашок, полегшують виведення газів із ШКТ. При абдомінальному больовому синдромі ефективним є використання спазмолітиків.

При функціональній діарей доцільним є призначення в'язучих засобів (діоктаедричний смектит) та, за необхідності, – ферментних препаратів (ферменти панкреатичної залози, лактази).

У дітей з функціональним закріпом до комплексу медикаментозної терапії включають прокінетики та послаблюючі препарати осмотичної дії (лактuloза) курсом 2-3 тижні з наступною поступовою відміною. Для полегшення акту дефекації у дітей з малюковою дишезією та функціональним закріпом застосовують ректальні свічки з гліцерином.

Основними напрямками корекції модифікованого складу кишкової мікробіоти, крім нормалізацій режиму та характеру харчування, є призначення пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків.

Термін «пробіотики» був запропонований L. Stillwell у 1965 р. Сучасне визначення пробіотиків було дано робочою групою ВООЗ у 2001 році й до цих пір зберігає свою актуальність: «Пробіотики - це живі мікроорганізми, які при застосуванні у адекватній кількості сприяють покращенню здоров'я організму – хазяїна» та при природньому способі введення справляють позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні функції та реакції організму через оптимізацію його мікроекологічного статусу.

Пробіотики можуть містити як монокультуру, так і комбінацію з декількох видів мікроорганізмів (симбіотики). Основною вимогою до препаратів, віднесених до пробіотиків, є добре збереження живих мікробів, їх достатня кількість та доведена ефективність. Основні пробіотики – це мікроорганізми – продуценти молочної кислоти, які відносяться до типових представників нормальної мікробіоти людини: лактобактерії, які є факультативними анаеробами, та біфідобактерії - облигатні анаероби, а також представники субдомінуючих видів - *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*.

Згідно двимог ВООЗ (2002) мікроорганізми пробіотичних штамів повинні бути фено – та генотипично класифікованими, кислотостійкими, мати здатність адгезії до кишкового епітелію та доведена ефективність і безпечність.

У лютому 2017 року робочою групою Всесвітньої організації гастроентерологів було систематизовано дані щодо клінічного застосування пробіотиків і рівня їх доказовості відповідно до критеріїв Оксфордського центру доказової медицини (The Oxford Levels of Evidence, 2014). Призначення пробіотиків на основі фізіологічних бактерій, згідно даним багатьох досліджень, у тому числі рандомізованих, є безпечним та досить ефективним для профілактики та лікування порушень кишкового еубіозу при включенні до комплексної терапії різних захворювань. У теперішній час доведено, що пробіотики стали важливою складовою комплексної терапії ФЗК, органічних захворювань, у тому числі, вірусних діарей та антибіотикасоційованої діареї (AAD) у дітей різних вікових груп.

Сучасні дослідження встановлюють багатогранну дію пробіотиків на організм, а не лише пов'язану з їх заселенням у кишечник, як це вважалося раніше. Спектр ефектів пробіотиків на організм включає: нормалізацію складу кишкової мікрофлори, конкуренцію за адгезію з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, антимікробну активність, вплив на метаболізм харчових речовин (лактози, ліпідів, оксалату), підвищення бар'єрної функції слизової кишечника та продукції SIgA, вплив на продукцію цитокинів (TNF – α , IFN γ , IL 12, IL 4, IL 10) та стимуляцію локального і системного імунітету тощо.

При виборі оптимального штаму пробіотика для дітей грудного і раннього віку слід враховувати видовий склад біфідофлори або лактобактерій, які домінують у даній віковій групі, а також відомості щодо доказовості ефективності та безпечності конкретних пробіотичних штамів при лікуванні та/або профілактиці окремих захворювань.

На сьогоднішній день одним з найбільш вивчених пробіотичних штамів із біфідобактерій, що має доведену клінічну ефективність та безпечність (статуси GRAS та QPS) є *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®), який ухвалено до застосування Управлінням по контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA), а також Данським агентством медичних препаратів як натуральний продукт. Штам має генетичний паспорт (повне секвенування його геному проведено у 2010 році).

Результати чисельних досліджень, проведених із використанням штаму *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®), продемонстрували його безпечність, добру переносимість та клінічну ефективність у дітей, починаючи з періоду новонародженості. Висока здатність адгезії до слизової кишечника обумовлює високий колонізаційний потенціал штаму *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) – 31 %. Цей штам стійкий до дії агресивних середовищ організму людини – соляної кислоти та жовчі за рахунок синтезу рН-залежної АТФ-ази, яка регулює кислотно-лужний баланс усередині бактерії, та наявності гідролі-

зи солей жовчних кислот, яка дозволяє бактерії зберігати активність у присутності жовчі. У чисельних дослідженнях було підтверджено, що на фоні застосування *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) у кишечнику малюків збільшується кількість біфідобактерій. Поряд із позитивними змінами у складі мікробіоценозу, штам сприяє зниженню рН калу та підвищенню вмісту коротколанцюгових жирних кислот. Це вказує на те, що *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) не тільки зберігають свою життєздатність під час проходження верхніх відділів ШКТ, але і приймають активну участь в процесах метаболізму. Крім того, при застосуванні *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) у дітей грудного та раннього віку були відмічені сприятливі клінічні ефекти, пов'язані з активацією місцевого імунітету ШКТ. Виражений позитивний ефект цього штаму був підтверджений також щодо зниження частоти виникнення і тривалості інфекційної та ААД у малюків та дітей раннього віку.

Пробіотичний штам *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®) також є представником нормальної мікробіоти людини та має загально визнаний статус безпечних штамів (GRAS та QPS). Лактобактерії здатні заселяти слизову оболонку кишечника, створюючи складовою частиною так званого екологічного бар'єру, який захищає кишечник від шкідливих мікроорганізмів, а також створює сприятливе середовище для росту і розмноження біфідобактерій. Протимікробна активність лактобактерій пов'язана із здатністю продукувати молочну кислоту, перекис водню та інші антибіотичні речовини (лізоцим, ацидоцин, тощо), конкуренцією за сайти адгезії, тим самим інгібуючи колонізацію кишечника патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами.

Штам *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®), як і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) вирізняється антибіотикорезистентністю до аміноглікозидів (гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин), ципрофлоксацину, низькою чутливістю до амоксациліну/клавуланату, кліндаміцину.

Пребіотики – це препарати або біологічно активні добавки немікробного походження, що не піддаються розщепленню у верхніх відділах ШКТ, а ферментуються у товстому кишечнику, що сприяє покращенню здоров'я за рахунок вибіркової стимуляції росту та/або метаболічної активності однієї або декількох груп бактерій, які його заселяють (частіше за все лакто- та біфідобактерій, що входять до складу нормальної мікрофлори кишечника).

Пребіотичний ефект мають вуглеводи, що не перетравлюються, серед яких найбільш вивченими є олігосахариди: галактоолігосахариди, фруктоолігосахариди, інулін та лактулоза. Під впливом олігосахаридів відмічають більш ніж десятикратне підвищення рівня біфідо- та лактобактерій і суттєве зменшення кількості клостридій та ентеробактерій. У той же час підвищення рівня ББ та ЛБ призводить до пригнічення росту та розмноження сальмонел, шигел, кампілобактерій.

Узагальнюючи отримані чисельні обнадійливі результати ефективності пробіотиків та пребіотиків щодо усунення клінічних симптомів ФЗК, дис-

біозу та СНБР у тонкій кишці, слід зазначити, що ці препарати не є замісною терапією. Вони створюють умови для відновлення еубіозу товстого кишечника, стимуляції життєдіяльності та активності власної облигатної мікрофлори, у першу чергу, біфідо- та лактобактерій. При цьому вибір найбільш ефективного препарату має принципове значення.

На основі бактерій, що мають доведену клінічну ефективність та безпечність (статуси GRAS та QPS) та пребіотиків на світовому фармацевтичному ринку з'явився ряд пробіотичних препаратів. Одними з таких пробіотиків є пробіотики групи Лінекс®, які на ринку України представлені у чотирьох формах (табл. 1):

Таблиця 1

Склад пробіотиків групи Лінекс®

	Назва			
	Лінекс® (1 капсула)	Лінекс Форте® (1 капсула)	Лінекс Бебі® (1 пакет)	Лінекс® Дитячі краплі* (6 кр.)
Молочнокислі бактерії				
Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12®)	–	не менше 1x10 ⁹ КУО	не менше 1x10 ⁹ КУО	не менше 1x10 ⁹ КУО
Bifidobacterium infantis	не менше 3,0x10 ⁶ КУО	–	–	–
Lactobacillus acidophilus (LA-5®)	не менше 4,5x10 ⁶ КУО	не менше 1x10 ⁹ КУО	–	–
Enterococcus Faecium	не менше 4,5x10 ⁶ КУО	–	–	–
Допоміжні речовини :				
Veneo® Synergy 1 (171,5 мг)	–	інулін – 90-94%, олігофруктоза – 6-10%	–	–
Лактози моногидрат	+	–	–	–
Сахароза		+	–	+
Крохмаль картопляний	+	+	–	–
Мальтодекстрин	+	–	+	+
Магнію стеарат	+	+	–	–

* Лінекс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом

Як видно з представлених у таблиці даних, три з них містять Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12®): Лінекс Форте® (Linex Forte®), Лінекс Бебі® (Linex Baby®) та дієтична добавка Лінекс® Дитячі краплі.

Лінекс Форте® (Linex Forte®). Кожна капсула препарату містить бактерії нормальної мікрофлори кишечника – комбінацію ліофілізованих бактерій BB-12®, що є зареєстрованою торговою маркою Chr.Hansen та LA-5®, які потенціюють дію одне одного та значно підвищують колонізаційну резистентність. В якості допоміжних речовин препарат містить Veneo® Synergy 1 (інулін, олігофруктоза (глюкоза + фруктоза + сахароза)), інулін якого буде справляти пребіотичний ефект щодо бактерійних штамів, що вводяться, а фруктоза може стимулювати зріст та розмноження флори у пацієнта.

Лінекс Форте® призначають дітям віком від 1 до 2 років: по 1 капсулі 1 раз на добу; дітям від 2 до 12 років – по 1 капсулі 1–2 рази на добу, дітям старше 12 років та дорослим – по 1 капсулі 2–3 рази на добу (залежно від ступеню проявів клінічних симптомів). Використання препарату в немовлят віком до 1 року не рекомендується.

Враховуючи те, що 1 капсула препарату містить 29,1 мг глюкози безводної та 10,29-17,15 мг олігофруктози, пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або недостатністю сахарози-ізомальтази не слід приймати цей лікарський засіб. Крім того, препарат містить залишки білка молока, що може спровокувати алергічні реакції при наявності у пацієнта алергії до білків коров'ячого молока.

Лінекс Бебі® (Linex Baby®). Препарат представлений у вигляді порошку (1,5 г) для оральної суспензії, яка містить бактерії BB-12®. Призначається немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 2 років – один пакет один раз на добу під час їжі; дітям віком від 2 до 12 років – один пакет один-два рази на добу під час їжі.

Дієтична добавка Лінекс® Дитячі краплі представлена у вигляді олійної суспензії що містить живі ліофілізовані бактерії BB-12® та антиоксиданти: натрію аскорбат, DL – альфа – токоферол. Лінекс® Дитячі краплі зручні у застосуванні: немовлятам та дітям до 12 років – від 6 крапель 1 раз на день під час їжі.

Мікробні компоненти Лінекс® не тільки ма-

ють еубіотичну дію, але й виконують усі функції нормальної кишкової мікрофлори: приймають участь у синтезі вітамінів В1, В2, В3, В6, В12, Н (біотину); РР, фолієвої кислоти, вітамінів К і Е, аскорбінової кислоти. За рахунок зниження рН кишкового вмісту вони створюють сприятливі умови для всмоктування заліза, кальцію, вітаміну D. Пробіотичний консорціум Лінекс Форте® має антагонізм до ряду умовно-патогенних бактерій (стафілокок, клепсієла) та грибів (кандіда), і в той же час не проявляє антагонізму до домінуючих представників кишкового мікробіоценозу (біфідобактерії, кишкова паличка), підвищує місцевий імунітет. У деяких дослідженнях повідомляється, що пробіотичні бактерії препарату Лінекс Форте® резистентні до більшості антибіотиків груп β-лактамів, фторхінолонів, макролітів, що дозволяє призначати його під час прийому цих антибіотиків.

Згідно літературних даних, застосування значених пробіотичних штамів рекомендоване у наступних випадках:

- ВВ-12®: комплексна корекція дисбіозу кишечника для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника при різних захворюваннях та станах (НЕК новонароджених, синдроми мальабсорбції, алергія, ожиріння, білково-енергетична недостатність, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, тощо);

- LA-5® та ВВ-12®: як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї будь-якої етіології (в т.ч. ААД), метеоризму та інших порушень, спричинених:

- вірусними та бактеріальними інфекціями ШКТ (напр., ротавірусна інфекція, діарея мандрівників),

- лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Важливо відмітити, що штами бактерій, які входять до складу і Лінекс Форте®, Лінекс® Бебі та Лінекс® Дитячі краплі, ідентифіковані по фенотипу та генотипу, іншими словами, мають свій «паспорт» штаму, що свідчить на користь їх високої якості та можливості забезпечення заявленого ефекту.

Тривалість застосування препаратів залежить від причини розвитку захворювання та індивідуальних особливостей організму.

Висновки

ФЗК, які є поширеною патологією у дітей, особливо раннього віку, потребують уваги, а, подекуди й кропіткої диференційної діагностики з урахуванням міжнародного Консенсусу (Римські критерії IV). Своєчасна діагностика цих станів та лікування з урахуванням патогенетичних механізмів конкретної форми ФЗК є надійним запобіганням розвитку ускладнень та їх еволюції в патологію інших відділів травного тракту у дітей.

Чисельними сучасними науковими дослідженнями доведено, що мікробіоценоз вносить значний вклад у здоров'я людини, приймаючи участь у самих різних процесах, які мають місце в організмі. Зокрема наголошується, що кишкова мікробіота

через аферентні та еферентні нервові волокна здатна впливати на співвідношення «кишка – мозок», а зрушення кількісних та якісних характеристик кишкової мікробіоти є однією з причин розвитку ФЗК у дітей будь-якої вікової групи.

Останнім часом отримані обнадійливі результати щодо високого терапевтичного потенціалу пробіотичних мікроорганізмів у комплексній терапії ФЗК та їх впливу на головні ланки патогенезу цих станів. Доведена роль пробіотиків щодо усунення клінічних симптомів шляхом коректування складових ФЗК, а саме, зниження захисного кишкового бар'єру, запалення та проникності СО кишечника, порушення моторики, процесів травлення та продукції небажаних метаболітів і газів. Крім того, спектр ефектів пробіотиків на організм включає: нормалізацію складу кишкової мікрофлори, конкуренцію за адгезію з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, антимікробну активність, вплив на метаболізм харчових речовин (лактози, ліпідів, оксалату) та стимуляцію локального і системного імунітету тощо. При цьому принципове значення має вибір найбільш ефективного препарату.

Перспективним є застосування біотерапевтичних формул, що містять як пробіотичні мікробні штами, так і синергічні пребіотики, які мають доведену клінічну ефективність та безпечність (статуси GRAS та QPS), активують ріст і метаболічну активність корисної мікрофлори. Такі комбінації можуть бути більш ефективними, ніж застосування їх окремо взятих компонентів. А препарати, до складу яких включено штами нормальної мікрофлори кишечника, характерних саме для малюків, можуть бути призначені вже з перших днів життя дитини, що дозволяє попередити або провести своєчасну корекцію ФЗК у дітей грудного віку.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ААД – антибіотико-асоційована діарея

ББ – біфідобактерії

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЛБ – лактобактерії

СНБР – синдром надлишкового бактеріального росту

СО – слизова оболонка

УЗД – ультразвукове дослідження

ФЗК – функціональні захворювання кишечника

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВВ-12® – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*

EFSA – європейська агенція продовольчої безпеки

FDA – американське управління по контролю за продуктами та ліками

GRAS – речовини, визнані безпечними (встановлюється FDA США)

LA-5® – *Lactobacillus acidophilus*

QPS – безпечний харчовий продукт (встановлюється EFSA Євросоюз)

Торгові знаки LA-5® та ВВ-12® належать CHR. HANSEN A/S

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
4-96-ЛИН-ОТС-0519

Література

1. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: методическое пособие для врачей. Москва: Ремдер; 2016. 120 с.
2. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 148с.
3. Камалова АА, Шакирова АР. Функциональные запоры у детей раннего возраста: диагностика и терапия на практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;4:108-13.
4. Корниенко ЕА, Мазанкова ЛН, Горелов АВ, Ших ЕВ, Намазова-Баранова ЛС, Беляева ИА. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. Лечащий врач. 2015;9:52.
5. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС. Кишечная микробиота и применение пробиотиков в практике педиатра. Что нового? Педиатрическая фармакология. 2015;12(1):38-45.
6. Оганезова ИА. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. РМЖ. 2018;96:39-44.
7. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. Доказательная гастроэнтерология. 2013;4(2):51-7.
8. Ткач СМ. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии. Сучасна гастроентерологія. 2016;4(90):116-22.
9. Хавкин АИ, Файзуллина РА, Бельмер СВ, Горелов АВ, Захарова ИН, Звягин АА, и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов). Вопросы практической педиатрии. 2014;9(5):62-76.
10. Янковский ДС, Широбоков ВП, Антипкин ЮГ, Шунько ЕЕ, Дымент ГС. Современные представления о формировании микробиома у новорожденных. Здоров'я України. Педіатрія [Интернет]. 2017[цитировано 2019 Май 15];2:22-3. Доступно на: <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2017/07/22-23.pdf>
11. Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(2):44-52. doi: 10.1159/000328042.
12. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*[Internet]. 2015[cited 2019 Apr 12];26:26191. Available from: <https://www.tandfonline.com/toc/zmeh20/current> doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
13. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(10):708-12.
14. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics* [Internet]. 2013[cited 2019 Apr 2];131(2):e550-8. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/e550> doi: 10.1542/peds.2012-1449.
15. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV- Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
16. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterol*[Internet]. 2016[cited 2019 Apr 23];150(6):1262-79. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00223-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00223-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
17. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187-91. doi: 10.1038/nm.4176.
18. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):106-17. doi: 10.1177/0148607111430817.
19. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14. doi: 10.1038/nature11234.
20. Methe BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486:215-21. doi: 10.1038/nature11209.
21. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(2):258-74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
22. Vandenplas I, Alarcon P. Updated algorithms for managing frequent gastro-intestinal symptoms in infants. *Benef Microbes*. 2015;6(2):199-208. doi: 10.3920/BM2014.0075.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
(КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

*О. Шадрин, Р.В. Марушка, В.П. Мисник,
Т.Л. Марушко*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика
Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения у детей раннего возраста и характеризуются различными клиническими проявлениями. В клинических рекомендациях на основе современных доказательных данных показано, что одной из причин развития ФЗК у детей различных возрастных групп являются нарушения количественных и качественных характеристик кишечной микробиоты и предложены практические подходы их коррекции. Наиболее перспективным является назначение биотерапевтических формул, содержащих как пробиотические штаммы, так и синергетические пребиотики, которые имеют доказанную клиническую эффективность и безопасность (статусы GRAS та QPS), а также активируют рост и метаболическую активность полезной микрофлоры. Внедрение предложенных медицинских технологий в комплексную терапию ФЗК позволит предупредить или провести своевременную коррекцию ФЗК у детей грудного возраста.

Клинические рекомендации предназначены для врачей-педиатров, врачей общей практики - семейной медицины, гастроэнтерологов.

Ключевые слова: дети раннего возраста; функциональные заболевания кишечника; микробиота; пробиотики.

Контактна інформація:

Шадрін Олег Геннадійович - доктор мед. наук, професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, буд. 8, м. Київ, 04050, Україна.

Контактний телефон: +38 (044) 483-81-17
e-mail: ogshadrin@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/00000002-5901-7013>

Контактная информация:

Шадрин Олег Геннадиевич - доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. А.Н. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев, Украин.)

Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, д. 8, г. Киев, 04050, Украина.

Контактный телефон: +38 (044) 483-81-17
e-mail: ogshadrin@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/00000002-5901-7013>

**DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF FUNCTIONAL DISEASES IN CHILDREN
OF EARLY AGE
(CLINICAL RECOMMENDATIONS)**

*O.G. Shadrin, R.V. Marushko, VP Misnik,
TL Marushko*

DU "Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology named after Academician O.M.
Lukyanov NAICS of Ukraine »
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Functional disorders GIT takes one of the leading places in the structure of the pathology of the digestive system in young children and are characterized by various clinical manifestations. The clinical recommendations based on present- evidence show that one of the reasons for the development of Functional disorders GIT in children of different age groups is qualitative characteristics of the intestinal microbiota and suggested practical approaches for their correction. The most promising is the appointment of biotherapeutic formulas containing both probiotic microbial strains and synergistic prebiotics, which have proven clinical efficacy and safety (GRAS and QPS statuses) and can activate the growth and metabolic activity of beneficial microflora. The implementation of the proposed medical technologies in the complex therapy of functional GIT disorders will help to prevent or provide timely functional GIT disorders correction in infants.

Clinical recommendations intended for pediatricians, general practitioners - family medicine, gastroenterologists.

Key words: Children of Early Age; Functional Diseases of the Intestine; Microbiota; probiotics.

Contact Information:

Oleg Shadrin - DM, Professor, Head of the Department of nutrition and somatic diseases of young children, DU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology them. acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Contact address: st. Platot Maiboroda, 8, Kyiv, 04050, Ukraine.

Contact phone: +38 (044) 483-81-17.

e-mail: ogshadrin@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/00000002-5901-7013>