

Р.В. Марушко

Ефективність застосування мультикомпонентних пробіотиків та фруктоолігосахаридів при функціональній патології кишечника у дітей раннього віку

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Мета: оцінка ефективності застосування препарату «Лактіале малюк формула» при лікуванні функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, асоційованих з дисбіозом кишечника.

Пацієнти і методи. Обстежено 104 дитини віком від 6 до 18 міс., з них 55 дітей з функціональним закрепом (ФЗ) та 49 дітей з функціональною діареєю (ФД). Проводились загальноклінічні та лабораторні дослідження, у тому числі бактеріологічні, імунологічні (TNF- α сироватки крові, SIgA у копрофільтратах). Вивчалася клінічна ефективність препарату «Лактіале малюк формула» – комбінація мультивидового пробіотика та фруктоолігосахаридів при ФЗ та ФД у дітей раннього віку.

Результати. У дітей з ФЗ та ФД виявлено виразні порушення стану кишкової мікрофлори за основними представниками індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), вірогідне підвищення експресії TNF- α у сироватці крові та зниження концентрації SIgA у копрофільтратах. Використання в комплексній терапії функціональних захворювань кишечника комбінації мультивидового пробіотика, який містить симбіотичний комплекс пробіотичних бактерій (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) та фруктоолігосахаридів (пробіотик) у складі препарату «Лактіале малюк формула» мало виразний позитивний ефект на клінічний перебіг ФЗ та ФД, сприяло нормалізації та відновленню мікробної флори кишечника, показників імунної системи у дітей.

Висновки. Результати дослідження дозволяють рекомендувати «Лактіале малюк формула» до застосування у дітей раннього віку з функціональними захворюваннями кишечника на етапах профілактики, лікування та реабілітації.

Ключові слова: діти раннього віку, функціональні захворювання кишечника, імунітет, кишкова мікрофлора.

Вступ

Порушення складу та функцій мікрофлори кишечника на сьогодні є одним з найбільш розповсюджених патологічних станів у дітей, які виникають під впливом різних несприятливих факторів, тому в лікуванні більшості захворювань, особливо шлунково-кишкового тракту (ШКТ), корекція мікробіоценозу є однією з важливих складових патогенетичної терапії. У дитячому віці відбувається становлення мікроекологічної системи кишечника та її адаптації до розширення харчового навантаження. Це робить саму мікроекологічну систему нестабільною та особливо вразливою по відношенню до впливу несприятливих факторів.

Формування інтестинальної мікробіоти – це поступовий прогресуючий процес колонізації внутрішньокислового середовища, який відіграє суттєву роль в адекватному розвитку та становленні здоров'я дитини. За новітніми даними з вивчення мікрогенному кишечника людини, домінуючими типами бактеріальної флори є *Firmicutes*, *Bacteroidetes* *Actinobacteria*. Але кишкова мікробіота є більш складною та розмаїтою бактеріальною екосистемою. У цій екосистемі існує ієрархія домінуючих (>10⁹ Colony Forming Units (CFU)/g) анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Clostridium* і *Propionibacterium*, та субдомінуючих (<10⁹ CFU/g) бактерій, представлених родами *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio*, *Methanobrevibacte* [8].

Особливістю якісного складу мікрофлори у дітей раннього віку є значно нижчий (у 10 разів) рівень загального числа інтестинальних бактерій порівняно з дітьми старших вікових груп та дорослими. Поряд з цим домінуючою фракцією інтестинальних бактерій цієї вікової групи є бактерії роду *Bifidobacterium*. Кількість цих бактерій значно перевищує рівень таких родів бактерій, як *Clostridium*, та представників типів *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, які

найбільш представлені у дорослих. Серед інших бактерій домінуючому рівні у дітей раннього віку представлені *E. coli* та *Lactobacillus* [11,20].

Такий склад мікробної флори у дітей раннього віку відображає особливості не тільки формування бактеріальної екосистеми дитини, але і зв'язки з материнським організмом, починаючи з внутрішньоутробного періоду розвитку, під час пологів та в постнатальному періоді. Такі зв'язки перудусім важливі для становлення системи імунного захисту дитини. Відомо, що формування імунної системи починається внутрішньоутробно, а після народження – з моменту бактеріальної колонізації кишечника, який є найбільшим імунним органом в організмі.

У взаємовідносинах макроорганізму та інтестинальної мікрофлори домінують природні загальнобіологічні принципи взаємодії, які реалізуються на рівні епітеліальних структур слизової кишенки [19]. Одним із механізмів такої взаємодії є колонізаційна резистентність – сукупність механізмів, що забезпечують здатність мікробіоти і макроорганізму, кооперативно взаємодіючи, захищати екосистему від патогенної мікрофлори.

Отже, оптимальне становлення бактеріальної екосистеми організму дитини необхідне для забезпечення її здоров'я та нормального розвитку, а також попередження розвитку захворювань.

Сьогодні спостерігається суттєве зростання захворюваності ШКТ, зокрема функціональних захворювань товстого кишечника, серед яких найбільш розповсюдженими є функціональний закреп (ФЗ) та функціональна діарея (ФД). Поряд з цим останніми роками спостерігається зростання порушень мікробіоценозів різних біотопів організму, причому найбільше зростання цих порушень відмічено серед дитячого населення. Тому цікавим є питання зв'язку функціональних та дисбіотичних порушень у дітей раннього віку.

Незважаючи на те, що багатьма відомими науковцями визнається переважна роль нервової системи у розвитку функціональних порушень ШКТ, зокрема товстого кишечника, дотепер не з'ясовано значення дисбактеріозу у патогенезі цих порушень. Виразні або тривалі вегетовісцеральні порушення регуляції моторної функції ШКТ швидко втрачають суто функціональний характер. Несприятливі умови, які виникають на тлі дискінезії кишечника, ведуть до погіршення формування нормальної бактеріальної мікрофлори — розвитку дисбактеріозу [14].

З іншого боку, є літературні дані про етіопатогенетичну роль дисбіозу кишечника в розвитку функціональних порушень ШКТ. Порушення умов та стартових механізмів формування нормальної мікрофлори кишечника з перших днів народження в результаті багатьох негативних чинників веде до порушення популяційного рівня індигенних мікроорганізмів, передусім *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*. Відомо, що ці види бактерій відіграють провідну роль у формуванні дисбактеріозів. Результатом таких змін може бути активація патогенних та/або умовно-патогенних бактерій, крім того, можуть відбуватися мутантні зміни інших видів, у тому числі і коменсальних бактерій. Розвиток дисбіотичних порушень внутрішньокішкового середовища веде до значного зниження природних захисних систем організму, основними ланками яких є мікрофлора, преєпітеліальний слизовий бар'єр, епітеліоцити та система локального імунного захисту. Структурно-морфологічні зміни слизової чинять негативний вплив на функціонування кишечника з порушеннями його моторної функції [16].

Отже, інтестинальна мікробіота та її порушення відіграють суттєву роль у регуляції моторної функції кишечника, а зміни, які відбуваються в ШКТ при дисбактеріозах, можуть бути причиною розвитку функціональної патології ШКТ. Можна сказати, що дисбіоз та дискінезії кишечника підтримують розвиток один одного, при цьому порушення моторної функції ШКТ може бути як наслідком, так і причиною розвитку дисбіоза.

Враховуючи вищевказане, дисбактеріоз кишечника слід розглядати не тільки як клініко-мікробіологічний синдром, але і як один з найважливіших факторів ризику розвитку захворювань кишечника у дітей та патогенетичну ланку формування різної кишкової патології. Таке сучасне уявлення про зв'язок дисбактеріотичних порушень та захворювань кишечника робить нормалізацію кишкового мікробіоценозу необхідною умовою адекватної терапевтичної тактики.

У якості засобів корекції кишкового мікробіоценозу використовуються лікарські препарати та продукти функціонального харчування на основі мікроорганізмів (пробіотики), які забезпечують позитивні ефекти на фізіологічні та імунні реакції організму людини через оптимізацію мікробної екології. Біологічні властивості та функції пробіотичних бактерій істотно різняться. На сьогодні для лікування захворювань використовуються інноваційні пробіотичні штами, які не тільки пригнічують ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, характеризуються стійкістю до дії більшості антибіотиків, але і впливають на різні ланки локальної та загальної імунної системи, здатні модулювати імунні реакції [6,18,21]. Пробіотики з такими властивостями належать до мультивидових, розробка яких є значним досягненням медичної науки. Мультивидові пробіотики існують у стані мутуалістичного симбіозу, а при надходженні в кишкову порожнину є біосумісними з резидентною флорою та, на відміну від одноштамових і, навіть, від мультиштамових

пробіотиків, здатні відтворювати складну екосистему в просвіті кишечника [7,12].

Але не слід забувати, що пробіотична культура при надходженні в кишечник потребує відповідних умов для ефективної адаптації — адгезії до преєпітеліального слизового бар'єру та спроможності до функціональної життєдіяльності [1].

Головним фактором, що впливає як на стан індигенної мікрофлори кишечника, так і пробіотичних бактерій, є аліментарний. Клінічного значення набуває адекватна кількість та склад харчових компонентів, зокрема це стосується достатнього забезпечення організму дитини рослинною клітковиною. За сучасними уявленнями, рослинна клітковина належить до мікронутрієнтів з пробіотичними (біфідогенними) властивостями та є необхідним інгредієнтом, який впливає на композиційний склад та активність інтестинальної мікробіоти, передусім індигенної [13].

Пребіотики використовуються індигенною мікрофлорою та пробіотичними бактеріями як нутрієнтний матеріал. Слід зауважити, що утилізація пребіотиків відбувається в ході специфічної ферментації суворо відповідною бактеріальною популяцією (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), що пов'язано з особливостями їх метаболізму, бактеріями, які складають основу мультивидових пробіотичних препаратів або харчових домішок. У ході розщеплення харчової клітковини утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, які забезпечують енергетичну підтримку епітеліоцитів та покращують їх функціональний стан [2].

Крім того, пребіотики використовуються як пластичний матеріал для відновлення муцинів у складі преєпітеліального слизового бар'єру, що посилює цитопротективні властивості слизової кишечника, покращує адгезію, як резидентної мікрофлори кишечника, так і пробіотичної культури, що використовується з метою корекції порушень кишкового мікробіоценозу [15].

Отже, комбінація мультивидових пробіотиків та пребіотичних нутрієнтів, що розглядається як симбіотична, значно підвищує ефективність як профілактичних, так і лікувальних заходів при захворюваннях ШКТ. Це обґрунтовує перспективність їх застосування при патології кишечника у дітей, особливо раннього віку [9].

У лікуванні різних захворювань, пов'язаних з патологією кишечника, у дорослих та дітей старшого віку успішно використовується препарат «Лактіале», що являє собою симбіотичний комплекс пробіотичних бактерій (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) та фруктоолігосахаридів (пребіотик). В теперішній час на фармацевтичному ринку України з'явився препарат «Лактіале малюк формула», дозволений для застосування у дітей від 6 місяців життя. Між тим дослідження використання препарату «Лактіале малюк формула» досить обмежені, тому становить інтерес вивчення його ефективності у дітей, особливо в ранньому віці.

Метою дослідження була оцінка ефективності застосування препарату «Лактіале малюк формула» при лікуванні функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, асоційованих з дисбіозом кишечника.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 104 дитини віком від 6 до 18 міс. (48 дівчаток і 56 хлопчиків), з них 49 дітей з ФД та 55 дітей з ФЗ. Верифікацію діагнозів проводили на підставі збору анамнестичних даних, проведення

загальноклінічних та лабораторних досліджень. За показаннями проводились інструментальні дослідження. Клінічні спостереження за дітьми тривали 4 тижні. Паралельно з клініко-лабораторними дослідженнями проводили бактеріологічні та імунологічні дослідження.

При постановці діагнозів ФЗ та ФД використовували Римські критерії III [17] та класифікацію згідно з наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 року «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [4].

Методом рандомізації діти з ФЗ та ФД були розподілені на основну та групу порівняння, хворі на ФЗ відповідно — на 31 та 24 дітей, хворі на ФД — 25 та 24 дитини. Групи були порівнянними за особливостями клінічного перебігу, характером вигодовування та фізичного розвитку. Лікування функціональних захворювань кишечника (ФЗК) проводили за протоколом МОЗ України [4]. Діти основних груп протягом 4 тижнів у комплексі терапії отримували препарат «Лактіале малюк формула», що являє собою симбіотичний комплекс мультівидових пробіотичних бактерій (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) та пребіотичний комплекс фруктоолігосахаридів. Препарат «Лактіале малюк формула» призначався по одному пакету, який містить сумарно $5,0 \times 10^8$ пробіотичних бактерій, один раз на добу.

За допомогою бактеріологічних методів аналізували кількісний та видовий склад мікрофлори кишечника у дітей (ІгКУО/г). Для оцінки імунного стану хворих дітей визначали концентрацію фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α , pg/ml) у сироватці крові за методом імуноферментного аналізу Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) та рівень секреторного імуноглобуліну (SIgA, g/L) у копрофільтратах за методом радіальної імунодифузії в гелі за Manchini.

Дані досліджень оброблені методами математичної статистики, використовувалися параметричні (критерій Стюдента, кореляційний аналіз) та непараметричні методи (критерій згоди χ^2), аналіз відносних ризиків (RR) з довірчими інтервалами (CI). Критичне значення рівня значущості приймалося за 5%. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм Excell XP Micrisoft.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні анамнестичних даних серед найбільших факторів ризику слід відмітити порушення характеру вигодовування. Так, із загальної кількості у 77,8% дітей спостерігалось раннє штучне або змішане вигодовування. Також відмічались порушення правил та строків введення прикорму (одноманітні раціони, нерегулярне і нераціональне споживання їжі). Третина (31,7%) дітей була позбавлена раннього шкірного контакту після народження та сумісного перебування із матір'ю у ранньому неонатальному періоді, що негативно впливає на формування мікріоценозу на ранніх етапах розвитку дитини.

Переважає більшість дітей (87,5%) народились від матерів із різноманітною екстрагенітальною патологією (хвороби серцево-судинної, сечовидільної систем, ШКТ, інфекції під час вагітності) та акушерською патологією (тяжкі гестози, загроза переривання вагітності, анемія), з приводу чого жінки отримували тривалі курси терапії протягом вагітності.

У 69,2% дітей відмічався обтяжений перебіг перинатального періоду (пологи шляхом кесарева розтину, слабкість пологової діяльності, гіпоксичні стани у зв'язку з фетоплацентарною недостатністю тощо). Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС відмічалось у 74 (71,2%) дітей.

Наші дані узгоджуються з даними літератури, які показують зв'язок функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку із негативними факторами анте-, перинатального періоду, змінами у стані здоров'я матері, характером вигодовування та харчування дітей [3,7].

Захворювання та ускладнення у період вагітності та пологів у жінок здебільшого сприяють формуванню антенатальної та перинатальної гіпоксії, що веде до ураження ЦНС та органів травлення. Наслідком такого впливу на ЦНС є порушення регуляторних механізмів, що проявляється у функціональних порушеннях ШКТ. З іншого боку, внутрішньотробне гіпоксичне ураження епітеліоцитів слизової кишечника веде до порушення їх функції — зниження продукції необхідних компонентів преепітеліальних захисних структур слизової (муцинові глікопротеїни) та факторів імунного захисту, порушення механізмів колонізаційної резистентності, що негативно впливає на формування кишкового мікрогеному у дітей вже з перших тижнів життя.

Провідними скаргами у дітей з ФЗ були затримка випорожнень понад 36 годин, що супроводжувалась тривалим натужуванням (у 81,8% дітей) та болісною дефекацією (у 61,8% пацієнтів). Переважна більшість закріплів виникали поступово. Гострий початок захворювання було відмічено тільки у 10,9% хворих. Поряд із порушеннями акту дефекації, ФЗ у хворих також супроводжувався больовим абдомінальним, інтоксикаційним та диспептичним синдромами.

У дітей з ФД стілець, як правило, був частий, від 6 до 12 разів на добу, погано сформований (77,5%), невеликими порціями, у (55,1%) хворих відмічалось виділення слизу у вигляді смужок, плівок, що свідчить про підвищену секрецію муцинових компонентів слизового бар'єру внаслідок подразнення епітеліоцитів в умовах значного підвищення моторної активності кишечника.

Характерною особливістю перебігу ФД було поєднання цього порушення з кишковими кольками та проявами підвищеного газоутворення. Кишкові кольки та прояви метеоризму спостерігалися у 85,7% дітей.

Клінічні дослідження крові (загальний і біохімічний аналізи) та сечі не виявили суттєвих порушень у обстежених дітей.

При лабораторному дослідженні у всіх дітей з ФЗК відмічались зміни у копрограмі, які проявлялися різними копрологічними синдромами. У копрограмах майже в однаковому співвідношенні зустрічались такі синдроми, як порушення перетравлення (підвищений вміст жирних кислот, поява нейтрального жиру) та синдром дисбіотичних змін (наявність крохмалю, йодофільної флори, збільшення кількості неперетравленої клітковини). Виразних змін, які характерні для копрологічного синдрому запалення (зміни рН калу, поява слизу, значної кількості лейкоцитів та злушеного кишкового епітелію), у обстежених дітей не спостерігалось. Відмічались зміни у копрограмі за рахунок надмірної кількості слизу, особливо у дітей з ФД.

Порушення кишкового мікріоценозу різного ступеня виявлено у всіх дітей, що знаходилися під спостереженням. Так, дисбіоз I ст. був виявлений у 15 (14,4%) дітей, незалежно від виду порушення моторики кишечника, дисбіоз II ст. — у 69 (66,3%) дітей, дисбіоз III ст. — у 20 (19,2%). Дисбіоз IV ст. у обстежених дітей не виявлявся.

У більшості обстежених дітей (85,6%) спостерігалось зниження вмісту індигенної мікрофлори. Так, кількість *Bifidobacterium* при ФД і ФЗ була [lg(6,8+0,4)КУО/г] та [lg(6,1+0,5)КУО/г], *Lactobacillus* — [lg(7,2+0,4)КУО/г] та [lg(6,2+0,5)КУО/г] відповідно. Також відмічалось зменшення вмісту *E. coli*.

Типовими проявами дисбіозу кишечника у дітей з ФЗ було збільшення кількості умовно-патогенних бактерій: протея, цитробактера, стафілококів. У дітей з ФД виявлено збільшення кількості клібсієли та кишкової палички з гемолізом.

Отже, бактеріологічні дослідження кишечника у дітей раннього віку з ФЗ та ФД показали порушення у них кишкового мікробіоценозу, які характеризувалися зниженням у випорожненнях вмісту бактерій родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, а також підвищенням видового спектра та кількості умовно-патогенних бактерій. Виявлені зміни дисбалансу мікробної флори кишечника підтверджуються даними інших наукових досліджень та обґрунтовують необхідність корекції дисбіотичних порушень при цій патології у дітей раннього віку [15,16].

Враховуючи, що у дітей при ФЗК спостерігаються дисбіотичні порушення, які тісно пов'язані із преепітеліальними структурами слизової, можна думати про можливість змін локального імунітету.

При аналізі імунологічних показників встановлено вірогідне зниження SIgA у всіх дітей з ФЗК порівняно з показниками у здорових дітей. При ФД концентрація SIgA дорівнювала $0,45 \pm 0,04$ г/л, при ФЗ — $0,41 \pm 0,05$ г/л (норма $0,87 \pm 0,06$ (р<0,05). Різниця в показниках при ФЗ та ФД не відмічено.

Зв'язок дисбіотичних порушень кишечника, зокрема зниження основних представників індигенної мікрофлори *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, та змін системи локального захисту слизової кишечника підтверджується кореляційним аналізом. Визначення кореляційних зв'язків між *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* та концентрацією SIgA показало пряму лінійну залежність середнього ступеня ($r=+0,525$, $p=0,002$) та ($r=+0,468$, $p=0,04$) відповідно.

Аномальні зміни балансу мікробіоти кишечника активують імунні механізми інативного імунітету, при цьому збільшується проникистість інтестинальних епітеліоцитів, підвищується експресія прозапальних цитокінів та ейкозаноїдів, активується чутливість пропріоцептивних сенсорних шляхів, відбувається дисрегуляція ентеральної нервової системи, відбувається зниження захисних властивостей слизової та uszkodження ентероцитів [10].

Визначені зміни показників основного представника локальної імунної системи кишечника, яким є SIgA, паралельно з дисбалансом кишкової мікрофлори зі зниженим вмістом представників індигенної мікрофлори, можна розцінювати як порушення формування колонізаційної резистентності та системи локального імунного захисту [5]. Враховуючи те, що у формуванні імунної системи у дітей раннього віку вагому роль грає кишечник, зміни внутрішньокішкового середовища, притаманні ФЗК, можуть бути причиною не тільки відхилення нормального розвитку імунної системи, але й призводити до розвитку неадекватних імунних реакцій — до формування запального патологічного процесу із залученням слизової оболонки кишечника.

За результатами імунологічного дослідження встановлено вірогідне підвищення експресії TNF- α у сироватці крові обстежених дітей. При ФД рівень TNF- α у сироватці крові дорівнював $14,28 \pm 1,70$ pg/ml, при ФЗ $19,28 \pm 1,70$ pg/ml, що майже удвічі перевищувало показники здорових дітей ($7,43 \pm 1,20$ pg/ml). Слід зазначити, що підвищення експресії TNF- α спостерігалось не у всіх хворих дітей. Але тенденція до підвищення такого ключового багатфункціонального цитокіну, який відіграє домінуючу роль у розвитку місцевих і загальних процесів та належить до центральних прозапальних цитокінів, свідчить про те, що при ФЗК, які характеризуються дисбіотичними порушеннями, система імунного захисту

організму дитини спрямовує імунні реакції в напрямку продукції прозапальних факторів захисту. Прогредієнтна прозапальна спрямованість імунних реакцій на рівні слизової кишечника може мати негативні наслідки, поступово перетворюючи функціональний характер кишкової патології в органічний з формуванням хронічного запального процесу. У даному випадку ФЗК можна розцінювати як фактори ризику формування хронічних запальних захворювань кишечника [3].

Враховуючи вищевказане, при ФЗК у дітей раннього віку необхідна корекція дисбіотичних порушень внутрішньокішкового середовища, які супроводжують перебіг цих станів.

Для виконання поставленої задачі у лікуванні дітей з ФЗ та ФД використовували препарат «Лактіале малюк формула». Результати спостережень показали, що у дітей основної групи прийом препарату сприяв швидкому зменшенню інтенсивності основних клінічних симптомів.

Так, при ФЗ через тиждень лікування покращення стільця відмічено у 37,5% дітей основної групи та у 24,0% дітей групи порівняння. Більш виразні зміни показника покращення випорожнень реєструвались через чотири тижні: в основній групі нормалізація відзначена у 95,0% дітей, в групі порівняння — у 65,0%. Аналіз відмінностей результатів лікування за допомогою розрахунків відносних ризиків показав статистично вірогідну різницю показників, що свідчить про ефективність використання симбіотичного комплексу (RR 1,46 CI 95 1,01–1,95). Аналіз критерію χ^2 підтверджує відмінності цих показників (р=0,013).

Така ж позитивна динаміка клінічних проявів спостерігалася відносно больового, абдомінального та диспептичного синдромів при використанні у комплексній терапії препарату «Лактіале малюк формула» у дітей раннього віку з ФД. На тлі лікування відмічено покращення стільця вже через тиждень терапії, але найбільш виразні позитивні зміни характеру випорожнень реєструвались через чотири тижні: в основній групі нормалізація відзначена у 76,0% дітей, у групі порівняння — у 33,3% дітей. Критерій χ^2 , який в наших дослідженнях дорівнював р=0,007, підтверджує відмінності покращення характеру стільця у дітей з ФД при прийомі препарату «Лактіале малюк формула».

Зменшення проявів кишкових кольок та підвищеного газоутворення, які спостерігалася у більшості дітей обох груп на початку спостереження (85,7%), відрізнялися в групах дітей з ФД. В основній групі кишкові кольки та метеоризм після лікування зберігалися лише у 8,0% дітей, в той час як у групі порівняння — у 33,3%, що статистично вірогідно відрізнялося при аналізі показників відносних ризиків та критерію χ^2 (RR 1,57 CI 95 1,57–1,01, р=0,016).

Оцінка стану мікробіоценозу в динаміці лікування у дітей з ФД та ФЗ показала, що у дітей основної групи спостерігалася більш виразна позитивна динаміка змін мікрофлори кишечника по відношенню до дітей групи порівняння. Так, через чотири тижні після призначення препарату «Лактіале малюк формула» відмічалось підвищення вмісту основних представників індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) у копрофільтрах, при цьому концентрація цих бактерій навіть перевищувала показники здорових дітей (р<0,05). Можна стверджувати, що оптимізація мікробіоценозу кишечника у дітей, у лікуванні яких використовували мультивидові пробіотичні бактерії та комплекс фруктоолігосахаридів, сприяє зниженню антигенного навантаження імунної системи кишечника умовно-патогенними та/або патогенними бактеріями та нормалізації стану імунної системи. На це вказують результати вивчення окремих показників

ЛАКТИАЛЕ

для дітей з 6-ти місяців



- Для формування та підтримки природного захисту організму дитини після перенесених захворювань
- Під час та після лікування антибіотиками та іншими лікарськими засобами
- В ситуаціях, що пов'язані з підвищенням ризику розвитку кишкових розладів



- При зміні раціону харчування, переїзді, подорожах
- Застосовувати 1 раз на добу

ЛАКТИАЛЕ –

синбіотик, що містить пробіотик
КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ
пробіотичних бактерій та пребіотик –
ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ

1 УПАКОВКА –
2 ТИЖНІ
застосування*

* дітям з 6 місяців до 2-х років.
На правах реклами. Не є лікарським засобом.
Текст реклами з додатку до Висновку державної санітарно – епідеміологічної експертизи №05.03.02-04/50784 від 11.06.2013 р.
Виробник: ПАТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел. (044) 239-19-40.

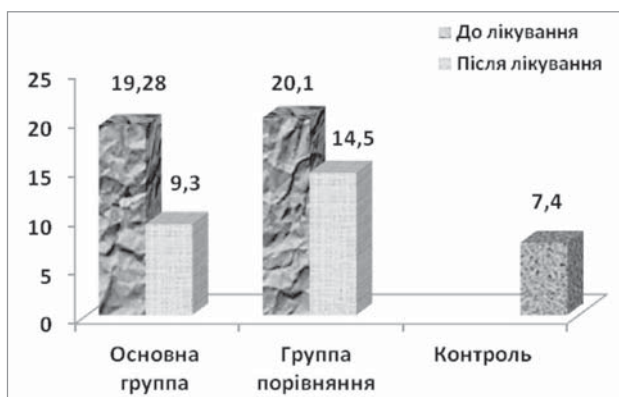


Рис. 1. Експресія TNF-α у сироватці крові дітей з ФЗ у динаміці лікування (pg/ml)

загальної та локальної ланок імунітету (TNF-α у сироватці крові та SIgA у копрофільтратах). За результатами імунологічного дослідження основного прозапального цитокіну TNF-α встановлено, що його експресія у динаміці лікування зменшувалася в обох групах. У дітей з ФЗ (рис. 1) основної групи концентрація цього цитокіну вірогідно не відрізнялася від показників у здорових дітей ($p > 0,05$). У дітей групи порівняння рівень TNF-α, хоча і знижувався, але залишався значно вищим порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

У дітей основної групи з ФД (рис. 2) концентрація цього цитокіну була вірогідно нижчою за показники здорових дітей ($p < 0,05$). У дітей групи порівняння вміст TNF-α вірогідно не відрізнявся від показників дітей групи контролю ($p > 0,05$).

Така позитивна динаміка реакцій імунної системи, зокрема зниження експресії TNF-α, більш виразна у дітей, яким у лікуванні призначали симбіотичний комплекс мультівидового пробіотику та фруктоолігосахаридів, на наш погляд, обумовлена, насамперед, нормалізуючим впливом на стан мікробіоценозу та покращенням цитопротекторного захисту слизової кишечника. Позитивні зміни внутрішньокішечкового середовища сприяють підвищенню функціонального потенціалу епітеліоцитів та імунітетів, що сприяє збалансованості імунних реакцій інативного імунітету, а також локальної імунної системи у слизовій кишечника.

Аналіз результатів вивчення концентрації SIgA у копрофільтратах показав, що застосування комбінованого препарату «Лактіале малюк формула» у комплексній терапії ФЗК сприяє значному покращенню стану локального імунного захисту. У динаміці лікування у дітей основної групи, як при ФЗ, так і ФД, відзначалося підвищення та нормалізація SIgA у копрофільтратах, в той час як у дітей груп порівняння цей показник, хоча і мав тенденцію до підвищення, наприкінці лікування не досягав рівня показників здорових дітей ($p < 0,05$).

Таким чином, використання мультikomпонентного пробіотику та фруктоолігосахаридів у складі препарату «Лактіале малюк формула» у дітей раннього віку при ФЗК сприяє нормалізації дисбалансу кишкової мікрофлори, що веде до покращення та відновлення

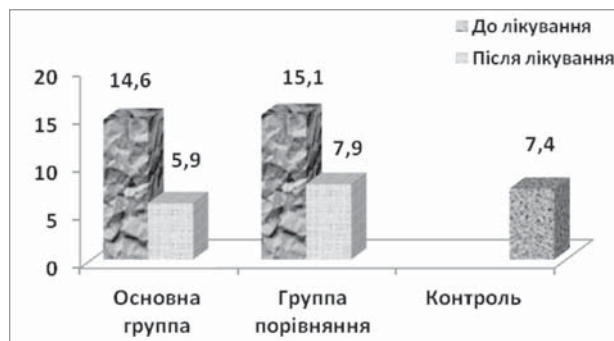


Рис. 2. Експресія TNF-α у сироватці крові дітей з ФД у динаміці лікування (pg/ml)

стану преепітеліальних та епітеліальних структур слизової кишечника, нормалізує імунні реакції інативного імунітету та сприяє відновленню локальних імунних компонентів кишечника.

Головною перевагою даного препарату можна вважати те, що він являє собою комплекс про- та пребіотиків, який синергічно діє на дисбіотичні порушення мікрофлори та нормалізує мікробіоценоз кишечника, що дозволяє підвищити ефективність терапії ФЗК у дітей раннього віку.

Висновки

Результати комплексу клініко-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних досліджень показали, що у дітей раннього віку з ФЗК відбуваються виразні порушення стану мікробіоти кишечника поряд зі змінами системи імунного захисту. Зміни імунної системи характеризуються підвищенням експресії TNF-α у сироватці крові, а також зниженням локальних імунних реакцій у зв'язку з недостатньою експресією основного імунного компоненту слизової кишечника SIgA.

Виявлений взаємозв'язок дисбалансу кишкової мікрофлори, що характеризується зниженням вмістом представників індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) та активізацією умовно-патогенних та патогенних бактерій з порушеннями загальних імунних реакцій та зниженням локального імунного захисту слизової кишечника можна розцінювати як ланки патогенезу у формуванні та підтримці перебігу ФЗК у дітей раннього віку, а ФЗК — як фактори ризику формування органічної патології ШКТ.

Використання у комплексній терапії ФЗ та ФД препарату «Лактіале малюк формула» сприяє швидкому усуненню основних клінічних проявів, прискоренню одужання дітей, нормалізації мікрофлори кишечника та стану загального та місцевого імунітету.

Препарат «Лактіале малюк формула», який містить симбіотичний комплекс пробіотичних бактерій (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*) та фруктоолігосахаридів (пребіотик) рекомендується до застосування у дітей раннього віку з ФЗК на етапах профілактики, лікування та реабілітації цієї патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева И. В. Когда следует назначать пробиотики? / И. В. Андреева // Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2011. — Т. 13, № 3. — С. 279—282.
2. Ардатская М. Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника / М. Д. Ардатская // Фарматека. — 2011. — № 12. — С. 62—68.
3. Белоусова О. Ю. Дисбактериоз кишечника как фактор риска развития хронических заболеваний кишечника у детей / О. Ю. Белоусова // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1. — С. 73—75.

4. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
5. Щеплягіна Л. А. Секреторний імунітет кишечника у дітей раннього віку / Л. А. Щеплягіна, І. В. Круглова, В. А. Перцева // *Consilium Medicum : Педіатрія*. — 2011. — № 3. — С. 9—11.
6. Яковенко Э. П. Инновационные пробиотики — ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры / Э. П. Яковенко, С. А. Лаврентьева, А. В. Яковенко // *Лечащий Врач*. — № 7. — 2012. — С. 30—32.
7. Albenberg L. G. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection / L. G. Albenberg, J. D. Lewis, G. D. Wu // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 28, № 4. — P. 314—320.
8. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases / F. Karlsson, V. Tremaroli, J. Nielsen, F. Backhed // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, № 10. — P. 3341—3349.
9. Hoa N. Probiotics, prebiotics, synbiotics and naturally fermented foods: why more may be more / N. Hoa, V. Prasadb // *Ann. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 26, № 3. — P. 277—278.
10. Kelly D. Microbiome and immunological interactions / D. Kelly, I. E. Mulder // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70, Suppl. 1. — P. 18—30.
11. Metagenomics and development of the gut microbiota in infants / Y. Valles, M. J. Gosalbes, L. E. de Vries [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — № 18, Suppl. 4. — P. 21—26.
12. Monostrain, multistain and multispecies probiotics— A comparison of functionality and efficacy / H. M. Timmerman, C. J. Koning, L. Mulder [et al.] // *Int. J. Food Microbiol.* — 2004. — Vol. 96, № 3. — P. 219—233.
13. Neu J. The developing intestinal microbiome: probiotics and prebiotics / J. Neu // *World Rev. Nutr. Diet.* — 2014. — Vol. 110. — P. 167—176.
14. Ohman L. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions / L. Ohman, M. Simren // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7, № 3. — P. 163—173.
15. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation / B. Petschow, J. Dore, P. Hibberd [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2013. — Vol. 1306. — P. 1—17.
16. Quigley E. M. Microflora modulation of motility / E. M. Quigley // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 140—147.
17. ROME III: The Functional Gastrointestinal Disorders / Drossman D. A., Corazziari E., Delvaux M. [et al.] // *Yale University Section of Digestive Disease: Degnon Associates*. — 2006. — 3rd edition. — 1048 p.
18. The effect of a multispecies probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics / C. J. Koning, D. Jonkers, H. Smidt [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 103, № 10. — P. 1452—1460.
19. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Backhed // *Nature*. — 2012. — Vol. 489, № 7415. — P. 242—249.
20. Walker W. A. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis / W. A. Walker // *Ann. Nutr. Metab.* — 2013. — Vol. 63, Suppl. 2. — P. 8—15.
21. Young V. B. The intestinal microbiota in health and disease / V. B. Young // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 28. — P. 63—69.

Ефективність застосування мультикомпонентних пробіотиків і фруктоолігосахаридів при функціональній патології кишечника у дітей раннього віку

Р.В. Марушко

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Цель: оцінка ефективності застосування препарату «Лактіале малюк формула» при ліченні функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, асоційованих з дисбіозом кишечника.

Пациенти і методи. Обстежено 104 дітей у віці від 6 до 18 міс., із них 55 дітей з функціональним запором (ФЗ) і 49 дітей з функціональною діареєю (ФД). Проводились загальноклінічні та лабораторні дослідження, в тому числі бактеріологічні, імунологічні (TNF- α сировотки крові, SIgA в копрофільтратах). Досліджувалась клінічна ефективність препарату «Лактіале малюк формула» — комбінація мультивидового пробіотика і фруктоолігосахаридів при ФЗ і ФД у дітей раннього віку.

Результати. У дітей з ФЗ і ФД виявлені виражені порушення стану кишечної мікрофлори по основним представителям індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), достовірне підвищення експресії TNF- α в сировотці крові і зниження концентрації SIgA в копрофільтратах. Використання в комплексній терапії функціональних захворювань кишечника комбінації мультивидового пробіотика, що містить симбіотичний комплекс пробіотических бактерій (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) і фруктоолігосахаридів (прібіотик) в складі препарату «Лактіале малюк формула» мило виражений позитивний ефект на клінічний перебіг ФЗ і ФД, сприяло нормалізації і відновленню мікробної флори кишечника, показателів імунної системи у дітей.

Висновки. Результати дослідження дозволяють рекомендувати «Лактіале малюк формула» к застосуванню у дітей раннього віку з функціональними захворюваннями кишечника на етапах профілактики, лічення і реабілітації.

Ключевые слова: діти раннього віку, функціональні захворювання кишечника, імунітет, кишечна мікрофлора

Implications of multiprobiotics and fructooligosaccharides on functional bowel pathology in infants

R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kiev

Aim of this study was to evaluate the efficacy of the preparation called «Lactiale Maljuk» in the treatment of functional bowel diseases in infants associated with intestine dysbiosis.

Materials and Methods. We examined 104 children aged 6 to 18 months, of which 55 children with functional constipation (FC) and 49 children with functional diarrhea (FD). Underwent clinical and laboratory investigations, including bacteriological and immunological (TNF- α in blood serum, SIgA in feces samples). Studied the clinical efficacy of the preparation «Lactiale Maljuk» — a combination of the multi probiotic and fructooligosaccharides in FC and FD in infants.

Results. Revealed significant disorders in the status of intestinal microbial flora, the main representatives of indigenous microflora (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), an increase in the expression of TNF- α in serum and decrease the concentration of SIgA in feces samples in infants with FC and FD. Use the combination of multiprobiotics which contains symbiotic complex of probiotic bacteria (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) and fructooligosaccharides (prebiotic) in a preparation «Lactiale Maljuk» has a pronounced positive effect on the clinical course of functional constipation and functional diarrhea, contributes to the normalization and restoration of intestinal microbial flora, immune system parameters in infants with this pathology.

Conclusions. The results of the study of the efficiency in using the preparation «Laktiale Maljuk» allows us to recommend this preparation for use in infants with functional constipation and functional diarrhea in prevention, treatment and rehabilitation of this pathology.

Key words: infants, functional bowel diseases, immune system, intestinal microflora.

Сведения об авторах:

Марушко Ростислав Владимирович — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. Майбороди, 8; тел. 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 15. 04.2014 г.