

Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко

Роль пробіотиків у лікуванні функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014. 7(63):106–113; doi 10.15574/SP.2014.63.106

Мета: дослідження ефективності та безпеки застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у комплексній терапії функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Обстежено 86 дітей віком від 3 до 18 міс., з них 45 дітей з функціональним закрепом та 41 дитина з функціональною діареєю. Проводились загальноклінічні та лабораторні дослідження, у тому числі бактеріологічні, біохімічні (структурні компоненти муцинів слизового бар'єра). Вивчалась клінічна ефективність препарату «Біоспорин-Біофарма» — самоелімінуючого спортивірного пробіотика, до складу якого входять бактерії роду *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), у дітей раннього віку.

Результати. Виявлені характерні клінічні прояви функціонального закрепу та функціональної діареї, які супроводжувались виразними порушеннями стану мікрофлори кишечника — зменшенням концентрації основних представників індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *E. coli*), збільшенням рівня сапрофітної мікрофлори, умовно-патогенних бактерій та грибової флори, змінами у структурі муцинових глікопротеїнів слизової кишечника. Використання в комплексній терапії функціональних захворювань кишечника препарату «Біоспорин-Біофарма» мало виразний позитивний ефект на клінічний перебіг функціональних розладів кишечника, сприяло нормалізації і відновленню мікрофлори кишечника та стану преепітеліального захисного слизового бар'єра кишечника.

Висновки. Результати дослідження дозволяють рекомендувати препарат «Біоспорин-Біофарма» для широкого застосування у комплексній терапії функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, починаючи від 3 місяців життя.

Ключові слова: діти раннього віку, функціональні захворювання кишечника, лікування, пробіотики, Біоспорин.

Вступ

Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найпоширеніших проблем у ранньому дитячому віці, рівень захворюваності на які значно зріс останніми роками [8]. За даними клінічних та епідеміологічних досліджень, у структурі гастроентерологічних захворювань ця патологія становить понад 90%, значне місце серед якої посідають функціональні захворювання кишечника (ФЗК). Особливістю ФЗК є наявність клінічних симптомів за відсутності органічних змін з боку ШКТ.

Згідно з Римськими критеріями III (2006), до функціональних розладів ШКТ у дітей раннього віку відносять: зригування (G1), синдром румінації (G2), синдром циклічної блювоти (G3), кольки (G4), функціональну діарею (G5), малокову диспезію (G6), функціональні закрепи (G7) [18]. Серед цих частота функціонального закрепу та функціональної діареї, за даними різних авторів, коливається від 25% до 70% [7,8].

Згідно з клінічним протоколом МОЗ України [6], *функціональний закреп* — це порушення функції кишечника, що проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з індивідуальною нормою) або систематичним недостатнім спорожнюванням кишечника.

Функціональна діарея — це безболісна дефекація три і більше разів більшою кількістю неоформлених випорожнень, що триває чотири і більше тижнів із дебютом у період новонародженості або в дошкільні роки. При цьому відсутнє відставання у рості, якщо раціон досить калорійний.

Слід зазначити, що у більшості дітей раннього віку функціональні розлади спостерігаються в різних комбінаціях і значно рідше — як один ізольований синдром. Оскільки причини, що призводять до функціональних розладів, впливають на різні процеси в ШКТ, поєднання симптомів у однієї дитини виявляється цілком закономірним. Серед цих нозологічних форм особливо слід виділити функціональний закреп та функціональну діарею,

в реалізації формування яких вагому роль відіграють порушення моторно-евакуаційної функції кишечника, а зміни, які відбуваються в кишечнику при цих захворюваннях, порушують роботу харчового конвеєра, тобто закономірний послідовний ланцюг перетравлення та всмоктування харчових речовин.

Встановлено, що затримка транзиту хімуса по кишечнику при функціональному закрепі сприяє зашлакованості та підвищенню рівня інтоксикації організму. При закрепах порушується стан мікробіоти кишечника за рахунок зменшення представників індигенної мікрофлори, зменшення колонізаційної резистентності тонкої кишки, активізації умовно-патогенної кишкової мікрофлори. При уповільненні моторики нижніх відділів ШКТ виникають порушення обміну деяких вітамінів, зниження активності системи місцевого імунітету [7,17].

Швидкий транзит вмісту кишечника при функціональній діареї змінює порожнинне та мембранне перетравлення, внаслідок чого порушується засвоєння макро- та мікронутрієнтів. Результатом виразної та тривалої зміни транспортної функції кишечника при діареї є синдром мальабсорбції та мальдигестії. Крім того, при цій патології відбуваються суттєві зміни у роботі сфінктерних апаратів товстої кишки [7,8].

Таким чином, ФЗК значно впливають на формування нормальної мікробіоти ШКТ та імунної системи, активність метаболічних процесів в організмі, негативно впливають на стан здоров'я дітей, погіршують їх психоемоційний стан. На сьогодні функціональні розлади кишечника відносять до вагомих факторів ризику розвитку органічних захворювань, як ШКТ, так і інших органів та систем, в наступні періоди життя [3,7]. Це визначає необхідність своєчасного та адекватного лікування функціональних розладів ШКТ.

Загальноприйнято, що причини функціональних розладів часто лежать поза ураженим органом і обумовлені порушеннями нервової та гуморальної регуляції діяльності травного тракту. Але все більше даних свідчить про те,

що в механізмах виникнення функціональних захворювань ШКТ суттєву роль відіграють порушення кишкової мікробіоти [17]. Непрямим підтвердженням є суттєве зростання порушень мікробіоти ШКТ останніми роками, особливо серед дитячого населення, паралельно із зростанням функціональних порушень ШКТ, зокрема захворювань товстого кишечника.

На даний час порушення складу та функцій нормальної мікрофлори кишечника розглядаються як найбільш розповсюджені патологічні стани у дітей, особливо в ранньому віці, а корекція цих порушень є однією з важливих складових патогенетичної терапії. Формування та адаптація до розширення харчового навантаження мікроекологічної системи кишечника в ранньому дитячому віці робить цю систему нестабільною і особливо вразливою до впливу несприятливих факторів.

Якісний склад мікрофлори ШКТ у дітей раннього віку значно відрізняється порівняно з дітьми старших вікових груп та дорослих — загальна кількість інтестинальних бактерій в 10 разів нижча. 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*, представників типів *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, які переважають у кишкової мікробіоти дорослих. Серед інших бактерій на домінуючому рівні у дітей раннього віку представлені *E. coli* та *Lactobacillus* [14].

Такий склад мікробіоти флори у дітей раннього віку відображає особливості формування бактеріальної екосистеми дитини, оптимальне становлення якої необхідне для нормального розвитку дитини, забезпечення її здоров'я, а також попередження захворювань.

На сьогодні існує багато переконливих доказів участі внутрішньокішкового середовища в патофізіології ФЗК. Виділяють такі механізми впливу мікробіоти на моторну функцію кишечника, як вплив компонентів або кінцевих продуктів ферментації бактерій, нейроендокринні фактори кишечника, опосередкований вплив імунних медіаторів в рамках імунної відповіді кишечника [15].

Кількісні зміни мікробіоти товстого кишечника сприяють проліферації та розвитку специфічних видів бактерій, які значно підвищують продукцію коротколанцюгових жирних кислот (ацетат, бутират, пропіонат) та газів (метан, водень, двоокис вуглецю). Збільшення концентрації цих речовини веде до підкислення катіонів товстої кишки та декон'югації жовчної кислоти, що значно змінює транспорт катіонів та води через слизову товстого кишечника, в результаті розвивається діарейний синдром поряд із симптомами метеоризму. Порушення ферментації вуглеводів бактеріями та їх всмоктування є причиною підвищення продукції водню, який асоціюється з діарейним синдромом, в той час як значна продукція метану пов'язана з формуванням закрепку [12].

Відомо, що мікроорганізми впливають на нейроендокринну функцію слизової оболонки кишечника. Встановлено, що компоненти мікробіоти виділяють речовини, які можуть викликати зміни моторної і сенсорної функцій кишечника. Деякі види бактерій синтезують нейромедіатори, а також оксид азоту, який пригнічує продукцію пептидних гормонів. Порушення мікробіоти супроводжується підвищенням імунореактивності субстанції P і розвитком гіперчутливості товстої кишки [19]. Цікавим є те, що коменсальні бактерії впливають на перебіг функціональних порушень кишечника через активацію опіоїдних та канабіноїдних рецепторів [13].

Низка досліджень підтверджує взаємодію факторів внутрішньокішкового середовища, епітеліального бар'єра та імунної системи слизової кишечника. Так, встановлено, що при діарейному синдромі спостерігається зменшення експресії та структурні зміни пептидів, які забезпечують міжепітеліальні контакти (tight junction), при цьому збільшується проникність кишечника, зокрема для антигенів, що веде до гіперстимуляції імунної системи слизової кишечника. Відбувається активація імуніцитів, особливо тучних клітин, які продукують такі імунні фактори, як протеази, гістамін, простаноїди, при цьому зростає проникність слизової кишечника, активуються неадекватні реакції нервової системи, що проявляється симптомами функціональних порушень кишечника [15].

Отже, інтестинальна мікробіота відіграє суттєву роль у регуляції моторної функції кишечника, а її порушення розглядають як вагомий фактор у формуванні функціональних гастроінтестинальних розладів.

Усе вищевказане вказує на тісний взаємозв'язок між функціональними розладами кишечника та станом мікробіоти ШКТ, що підтверджує необхідність включення пробіотиків у комплексну терапію ФЗК у дітей [16]. Серед різноманітних препаратів з пробіотичною дією, наявних на фармацевтичному ринку України, нашу увагу привернув препарат «Біоспорин-Біофарма» виробництва «ПрАТ Біофарма» (Україна).

Препарат «Біоспорин-Біофарма» належить до препаратів з пробіотичною дією, до його складу входять бактерії роду *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*). Одна доза препарату «Біоспорин-Біофарма» містить ліофілізовані живі клітини *B. subtilis* УКМ В-5007 та *B. licheniformis* УКМ В-5514 — $1,1 \times 10^9$ — 10×10^9 .

Мікроорганізми, які входять до складу препарату, є найбільш давніми та широко розповсюджені в природі. Основною їх особливістю є висока виживаність при несприятливих умовах існування, згубних для інших мікроорганізмів, що обумовлено здатністю їх до спороутворення, продукції різноманітних ферментів і речовин, які пригнічують життєдіяльність інших мікробів [11].

Встановлені властивості та особливості біологічної дії препарату «Біоспорин-Біофарма» дозволяють застосовувати його при різноманітній патології у людей різних вікових груп. Доведена відсутність шкідливого впливу на організм навіть у дозах, які значно перевищують лікувальні. Результатами бактеріологічних та експериментальних досліджень доведена антагоністична активність *B. subtilis* та *B. licheniformis* відносно багатьох патогенних та умовно патогенних бактерій (УПБ), у тому числі їх антибіотикорезистентних штамів (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ентеропатогенні штами *E. coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* та ін.) [1]. Поряд із цим встановлено, що *B. subtilis* та *B. licheniformis* не впливають на представників нормальної мікрофлори кишечника [1,10].

Слід зазначити, що *B. subtilis* та *B. licheniformis* є нетиповими для нормофлори людини. Однак доведено, що вони мають властивості, які підтримують мікробіоценоз на рівні екологічно природного, оптимізують обмін речовин та забезпечення організму біологічно активними та будівельними речовинами, регулюють і стимулюють травлення, чинять протиалергенну та антитоксичну дію [11,13].

Біоспорин належить до самоелімінуючих пробіотиків, після надходження в організм його бактеріальні складові живуть у ШКТ не більше 30 днів, після чого виводяться природним шляхом. Бактерії стійкі до шлункового соку. Починаючи з верхніх відділів ШКТ, *B. subtilis* та *B. licheniformis* трансформуються у вегетативну форму, розмножу-

ються та продукують у внутрішньокишкове середовище біологічно активні речовини, під дією яких пригнічується проліферація та розвиток патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, відновлюється чисельність популяцій лакто-, біфідобактерій, кишкової палички та інших мікроорганізмів, які є складовою нормофлори ШКТ [10,11]. Здатність пригнічувати ріст і розвиток не притаманної ШКТ мікрофлори *B. subtilis* та *B. licheniformis* реалізують через основний механізм антагоністичної дії – продукцію цими бактеріями різних біологічно активних речовин: полієнових антибіотиків – бацитрацинів та ліхеніформінів, мурамідози, протеолітичних ферментів, що мають як бактеріостатичні, так і бактеріцидні властивості. Пригнічення реалізується шляхом прямого антагонізму щодо інфекційних агентів та опосередковано через оптимізацію функціонування системи імунного захисту [20].

У літературі є повідомлення про застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» для відновлення кишкової мікрофлори, переважно при гострих та затяжних кишкових інфекціях, як у дорослих, так і у дітей [4]. Клінічні дослідження показали також ефективність вклучення Біоспорину в комплекс лікування atopічного дерматиту, афтозного стоматиту, вульвовагініту [2,5,9]. Є повідомлення про використання препарату «Біоспорин-Біофарма» при функціональній патології ШКТ (синдром подразненого кишечника) у дорослих та дітей старшого віку [2,12]. Враховуючи сучасні уявлення про роль порушень мікробіоти кишечника у формуванні та реалізації функціональних розладів кишечника та доведений широкій спектр біологічної дії препарату «Біоспорин-Біофарма», є важливим вивчення можливостей його застосування при ФЗК у дітей раннього віку.

Метою даної роботи було дослідження ефективності та безпеки застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» вітчизняного виробництва компанії «ПрАТ Біофарма» (Україна) у комплексній терапії функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження

Дане дослідження проводилось як спостережне (неінтервенційне), локальне, відкрите, контрольоване, непорівняльне, проспективне клінічне дослідження.

Для виконання поставленої мети нами було відібрано та обстежено 86 дітей віком від 3 місяців до 3 років (50 дітей першого року життя та 36 дітей старше року), які мали ФЗК та перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України».

Детальне клініко-лабораторне обстеження дозволило виключити у дітей органічні захворювання ШКТ та встановити функціональний характер патології травного тракту.

На початку дослідження серед всіх дітей виділено дві групи: I група – 45 дітей з функціональним закрепом; II група – 41 дитина з функціональною діареєю. Встановлення діагнозів «Функціональний закреп» та «Функціональна діарея» проводили відповідно до клінічних протоколів МОЗ України на підставі критеріїв діагностики даних функціональних захворювань [6].

Методом простої рандомізації діти кожної групи були поділені на дві підгрупи – А і Б. Пацієнти підгрупи А (IA та IА) отримували стандартне комплексне лікування із застосуванням препарату «Біоспорин-Біофарма». Пацієнти підгрупи Б (IB та IB) отримували стандартне комплексне лікування без застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» (рис. 1). Пацієнти основної групи

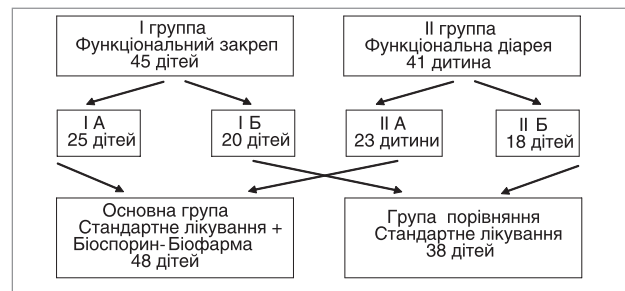


Рис. 1. Групи обстежених дітей

та групи порівняння були порівнянними за статтю, віком та тяжкістю захворювання.

Усі діти отримували комплексну терапію відповідно до клінічних протоколів МОЗ України [6], яка включала дієтотерапію, за показаннями – ферментотерапію, прокінетик; симптоматичну терапію; лікування причинно значущої та супутньої патології.

Дітям основної підгрупи у комплексі терапії призначали препарат «Біоспорин» по одній дозі два рази на день протягом 10–20 днів (тривалість курсу визначалась важкістю захворювання, ступенем дисбіозу кишечника, динамікою клінічних симптомів). Діти приймали препарат перорально за 30 хвилин до їжі, розчинений кип'яченою водою кімнатної температури із розрахунку 1 чайна ложка на 1 дозу.

Діти групи порівняння протягом дослідження не приймали препаратів із пробіотичною дією.

У ході дослідження кожен пацієнт проходив клініко-лабораторне обстеження, яке включало: збір анамнезу, реєстрацію суб'єктивних скарг батьків; клінічне, інструментальне (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), біохімічне, бактеріологічне обстеження. Усі діти були оглянуті неврологом та хірургом.

Реєстрація суб'єктивних скарг та об'єктивних даних проводилась в балах з урахуванням ступеня їх вираження за шкалою:

0 балів	– відсутність прояву (ознаки) симптому
1 бал	– слабкий ступінь прояву (ознаки) симптому
2 бали	– помірний ступінь прояву (ознаки) симптому
3 бали	– значний ступінь прояву (ознаки) симптому

Крім стандартного клініко-лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма) для оцінки стану мікробіоценозу кишечника проводили бактеріологічні дослідження фекалій до і після закінчення курсу лікування.

Концентрацію структурних компонентів муцинових глікопротеїдів (вільна сіалова кислота та її зв'язані форми) у копрофільтратах визначали біохімічним методом. У якості контролю ці показники були визначені у 15 здорових дітей аналогічного віку.

Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічних даних (покращання загального стану дитини, апетиту та сну, зникнення або зменшення більшого абдомінального синдрому, симптомів інтоксикації, нормалізація частоти та консистенції випорожнень), динаміки лабораторних показників (копрограма, бактеріологічне та біохімічне дослідження фекалій).

Безпечність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» оцінювалась на підставі аналізу його переносимо-

Таблиця 1

Розподіл дітей з ФЗК за ступенем дисбіозу кишечника в динаміці лікування, абс. (%)

Ступінь дисбіозу	Основна група (n=48)		Група порівняння (n=38)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Відсутність дисбіозу	2 (4,2)	35 (72,9)	2 (5,3)	10 (26,3)
Дисбіоз I ступеня	28 (58,3)	11 (22,9)	23 (60,5)	20 (52,6)
Дисбіоз II ступеня	14 (29,2)	2 (4,1)	10 (26,3)	6 (15,8)
Дисбіоз III ступеня	4 (8,3)	-	3 (7,9)	2 (5,3)

сті у балах за суб'єктивними даними щодо стану дитини, які повідомлялись батьками, та результатами об'єктивно-го спостереження:

- переносимість добра (3 бали) – не спостерігалися побічні реакції;
- переносимість задовільна (2 бали) – спостерігалися незначні побічні реакції, які не створювали серйозних проблем для пацієнта та не потребували відміни препарату;
- переносимість незадовільна (1 бал) – виникли серйозні побічні реакції, які мали значний негативний вплив на здоров'я пацієнта, що вимагало відміни препарату та застосування медикаментозної корекції наслідків побічної реакції.

Дані досліджень оброблені методами математичної статистики, використовувалися параметричні (критерій Стьюдента, кореляційний аналіз) та непараметричні методи (критерій згоди χ^2). Критичне значення рівня значущості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм Excell XP Micrisoft.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічне обстеження дітей I групи показало, що на початку дослідження порушення частоти та характеру випорожнень, які відповідають критеріям функціонального закреплення, мали всі діти. Зменшення частоти випорожнень виявлено у 38 (84,4%) дітей, зміна консистенції стільця (твердий) – у 33 (73,3%) дитини, утруднена або болісна дефекація – у 27 (60%) дітей. Поряд із цими симптомами у дітей I групи відмічені інші патологічні симптоми та синдроми: порушення загального стану – у 21 (46,6%) дитини, симптоми інтоксикації – у 29 (64,4%), больовий абдомінальний синдром – у 23 (51,1%), метеоризм – у 16 (35,5%), зниження апетиту – у 22 (48,9%), незадовільна прибавка маси тіла – у 18 (40%), порушення тривалості та/або глибини сну – у 31 (68,9%), неврологічна симптоматика – у 66,7%, у тому числі вегето-вісцеральні дисфункції – у 24 (53,3%) дітей, підвищена нервова збудливість – у 18 (40%) дітей.

Обстеження дітей II групи показало, що всі вони на початку дослідження мали порушення частоти та характеру випорожнень, які відповідають критеріям функціонального діареї. Крім того, у дітей II групи відмічені інші патологічні симптоми та синдроми: больовий абдомінальний синдром – у 28 (66,3%) дітей, метеоризм – у 23 (56,1%), зниження апетиту – у 15 (36,6%), незадовільна прибавка маси тіла – у 22 (53,7%), порушення загального стану та симптоми інтоксикації – у 14 (34,1%), порушення тривалості та/або глибини сну – у 19 (46,3%), неврологічна симптоматика – у 29 (70,7%).

Бактеріологічне дослідження фекалій до лікування виявило дисбіоз різного ступеня практично у всіх (82 – 95,3%) взятих під спостереження дітей з ФЗК, у тому числі у 43 дітей I групи та у 39 дітей II групи. Розподіл дітей за ступенем дисбіозу кишечника в динаміці дослідження (до та після лікування) наведено у табл. 1. Як видно з таблиці, на початку дослідження більшість дітей (біля 60%) мали дисбіоз I ступеня, хоча дисбіоз

II ступеня також був виявлений у досить великої частки дітей з ФЗК (у 26–30%). Сім дітей на початку дослідження мали глибокі дисбіотичні порушення (дисбіоз III ступеня). При аналізі спектра кишкової мікрофлори, як при функціональному закрепі (у дітей I групи), так і при функціональній діареї (у дітей II групи), виявлено зменшення концентрації представників індигенної мікрофлори (біфідо- та лактобактерії, *E. coli* із нормальними властивостями), збільшення концентрації представників сапрофітної мікрофлори, УПМ та грибової флори, поява в діагностично значущій концентрації *E. coli* зі зміненими властивостями.

Отримані результати збігаються з даними літератури про широке розповсюдження дисбіотичних порушень мікробіоценозу кишечника серед дітей з функціональними захворюваннями ШКТ, у тому числі функціональною патологією кишечника, та обґрунтовують необхідність включення пробіотиків у комплексну терапію цих дітей [7,14].

Спостереження за дітьми з функціональним закрепом у динаміці лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Біоспорин-Біофарма» сприяло швидкому зменшенню або зникненню патологічних симптомів з боку ШКТ. Так, у 10 (40%) дітей IA підгрупи вже на третьо-п'яту добу було відмічено збільшення частоти випорожнень, батьки 48% дітей цієї групи на 5–7 добу лікування відмітили покращання консистенції випорожнень (вони стали менш твердими), утруднення або біль під час дефекації зникли на 7–10 добу лікування у 6 дітей. Після лікування у 18 (72%) дітей підгрупи IA частота та характер випорожнень відповідали нормальним показникам.

У підгрупі IB, діти якої отримували стандартне лікування ФЗК, без включення пробіотиків у комплекс терапії, у динаміці лікування також виявлено покращання частоти випорожнень, але менш виразне, ніж у підгрупі IA (рис. 2). Покращання консистенції випорожнень (на 10–14 добу лікування) відмітили тільки 25% батьків, у 8 дітей протягом всього періоду лікування випорожнення залишалися твердуватими, у цих дітей також зберігалися утруднення або біль під час дефекації.

На початку дослідження інтенсивність прояву клінічних симптомів в I групі складала: порушення частоти та/або

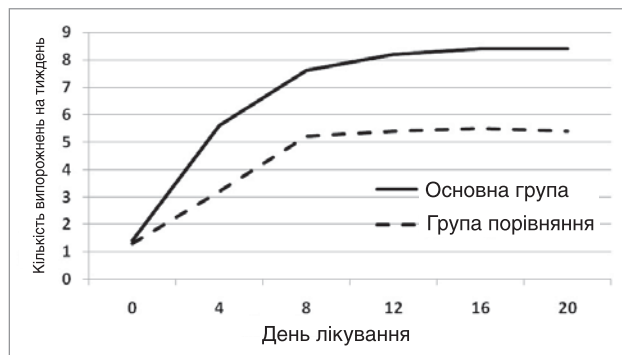


Рис. 2. Динаміка частоти випорожнень у дітей з функціональним закрепом

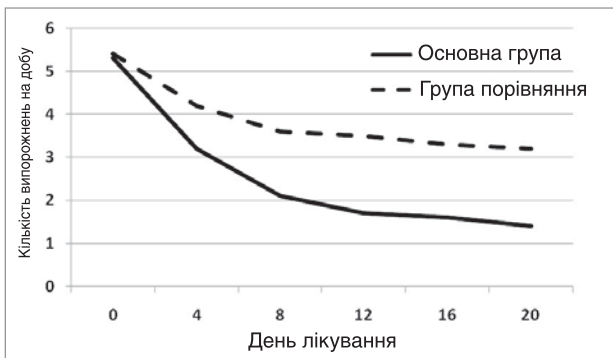


Рис. 3. Динаміка частоти випорожнень у дітей з функціональною діареєю

консистенції випорожнень – $2,2 \pm 0,18$ бала, утруднена або болісна дефекація – $1,6 \pm 0,2$ бала, больовий абдомінальний синдром, кишкові кольки – $1,54 \pm 0,12$ бала, метеоризм – $1,52 \pm 0,1$ бала, симптоми загальної інтоксикації – $1,22 \pm 0,14$ бала, зниження апетиту – $1,5 \pm 0,13$ бала, порушення середньодобової прибавки маси тіла – $0,94 \pm 0,08$ бала, порушення тривалості та/або глибини сну – $1,41 \pm 0,09$ бала, підвищена нервово-рефлекторна збудливість – $1,56 \pm 0,14$ бала, вегето-вісцеральна дисфункція – $1,9 \pm 0,15$ бала.

Як свідчать дані табл. 2, застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» в комплексі лікування функціонального закрепу (підгрупа дітей ІА) сприяло значному зменшенню інтенсивності основних клінічних симптомів, причому за основними показниками, таким як порушення частоти та консистенції випорожнень, утруднена або болісна дефекація, метеоризм, симптоми загальної інтоксикації, зниження апетиту, інтенсивність симптомів була достовірно нижчою щодо групи порівняння (підгрупа дітей ІБ). У результаті проведеного лікування у всіх дітей підгрупи ІА нормалізувався сон, покращився неврологічний статус – інтенсивність таких клінічних синдромів, як підвищена нервово-рефлекторна збудливість, психоемоційна лабільність, вегето-вісцеральна дисфункція, після курсу лікування у дітей підгрупи ІА була достовірно нижчою, ніж у підгрупі ІБ.

Клінічне спостереження за дітьми ІІ групи в динаміці лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Біоспорин-Біофарма» сприяло швидкому зменшенню або зникненню патологічних симптомів

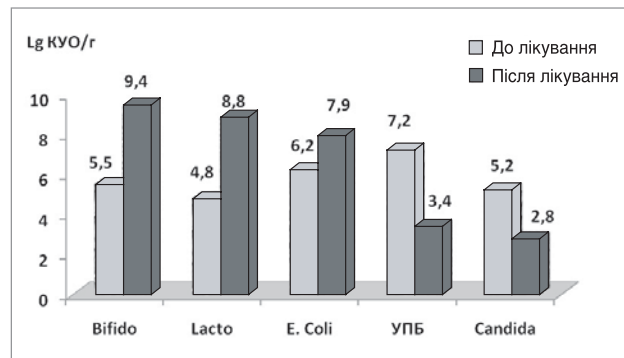


Рис. 4. Динаміка показників фекальної мікрофлори у дітей з ФЗК при застосуванні препарату «Біоспорин-Біофарма»

з боку ШКТ при функціональній діарей. Так, у 9 дітей підгрупи ІА вже на другу-третю добу було відмічено зменшення частоти випорожнень та покращання консистенції фекалій, на 7–10 добу лікування частота та характер випорожнень нормалізувались у більшості (13) дітей, після лікування у 17 (73,9%) дітей групи ІА вони були в межах норми. У групі порівняння (група ІБ) в динаміці лікування також спостерігалось поступове зменшення частоти випорожнень, але менш виразне, ніж у підгрупі ІА (рис. 3). Покращання консистенції випорожнень (на 7–10 добу лікування) у підгрупі ІБ відмітили тільки батьки 8 дітей, у 5 дітей протягом всього періоду лікування випорожнення залишались рідкої консистенції.

Аналіз інтенсивності прояву клінічних симптомів у дітей з функціональною діареєю показав, що на початку дослідження вона становила: порушення частоти та/або консистенції випорожнень – $2,02 \pm 0,18$ бала, утруднена або болісна дефекація – $0,64 \pm 0,04$ бала, больовий абдомінальний синдром, кишкові кольки – $2,1 \pm 0,15$ бала, метеоризм – $1,9 \pm 0,16$ бала, симптоми загальної інтоксикації – $1,5 \pm 0,1$ бала, зниження апетиту – $1,1 \pm 0,08$ бала, порушення середньодобової прибавки маси тіла – $1,63 \pm 0,1$ бала, порушення тривалості та/або глибини сну – $1,26 \pm 0,08$ бала, підвищена нервово-рефлекторна збудливість – $1,75 \pm 0,22$ бала, вегето-вісцеральна дисфункція – $1,6 \pm 0,12$ бала.

Як свідчать дані табл. 2, клінічне обстеження дітей із функціональною діареєю після лікування із застосуванням препарату «Біоспорин-Біофарма» (підгрупа дітей ІІА) показало значне зменшення інтенсивності основних клінічних симптомів. При цьому виразність таких симпто-

Таблиця 2

Інтенсивність прояву клінічних синдромів та симптомів у дітей з ФЗК після лікування, бали (M±m)

Клінічні симптоми	Група дітей			
	ІА (n=25)	ІБ (n=20)	ІІА (n=23)	ІІБ (n=18)
Порушення частоти та/або консистенції випорожнень	0,72±0,05	1,5±0,13 *	0,86±0,05	1,42±0,11 *
Утруднена або болісна дефекація	0,53±0,039	1,4±0,11 *	-	0,33±0,02
Больовий абдомінальний синдром, кишкові кольки	0,82±0,07	1,3±0,14	0,86±0,07	1,46±0,09 *
Метеоризм	0,61±0,05	1,05±0,82 *	0,82±0,04	1,5 ±0,07 *
Симптоми загальної інтоксикації	0,42±0,036	0,67±0,04 *	0,44±0,014	0,88±0,06 *
Зниження апетиту	0,68±0,06	1,25±0,07*	0,35±0,02	0,41±0,026
Порушення середньодобової прибавки маси тіла	-	0,52±0,038	0,87±0,06	1,3±0,18 *
Порушення тривалості та/або глибини сну	-	0,66±0,048	0,55±0,05	0,87±0,065 *
Підвищена нервово-рефлекторна збудливість, психоемоційна лабільність	0,71±0,08	1,14±0,2 *	0,8±0,09	1,22±0,15*
Вегето-вісцеральна дисфункція	1,02±0,06	1,64±0,14 *	1,0±0,11	1,25±0,15

Примітка: * – достовірність різниці в основній групі та групі порівняння $p < 0,05$

мів, як порушення частоти та консистенції випорожнень, больовий абдомінальний синдром, кишкові кольки, метеоризм, симптоми загальної інтоксикації, порушення середньодобової прибавки маси тіла, неврологічна симптоматика (порушення тривалості та/або глибини сну, підвищена нервово-рефлекторна збудливість), після закінчення курсу терапії була достовірно нижчою щодо групи порівняння (група дітей ПБ).

Бактеріологічне дослідження фекалій після проведеного лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Біоспорин-Біофарма» сприяло нормалізації стану мікробіоти кишечника. У дітей основної групи виявлено достовірне збільшення концентрації біфідо- та лактобактерій, зменшення концентрації представників облігатної мікрофлори та УПБ майже вдвічі, грибової флори — у 1,6 разу (рис. 4). У більшості дітей основної групи (72,9%) у результаті проведеного лікування нормалізувався стан мікробіоценозу кишечника. У дітей, при бактеріологічному обстеженні яких після лікування були виявлені порушення мікробіоти кишечника, спостерігалось суттєве зменшення ступеня дисбіозу — був виявлений переважно дисбіоз I-го ступеня — у 11 (22,9%) дітей, дисбіоз II-го ступеня — тільки у 2 (4,1%) дітей, а дисбіоз III-го ступеня не був виявлений у жодної дитини (табл. 1). У групі порівняння, діти якої не отримували пробіотики в комплексі терапії, бактеріологічне дослідження після лікування показало, що число дітей із порушеннями мікробіоценозу кишечника, хоча і мало тенденцію до зменшення, але залишились на досить високому рівні (73,7%).

Отримані результати показали високу ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» для відновлення мікробіоценозу кишечника у дітей з ФЗК. Водночас деяке зменшення частоти та глибини дисбіотичних порушень у кишечнику дітей групи порівняння в результаті терапії, навіть без включення в комплекс лікування пробіотиків, можна трактувати як опосередковане підтвердження залежності стану мікробіоти кишечника від моторики ШКТ, яка внаслідок лікування покращилась, в результаті чого зменшилися прояви дисбіозу.

Привертає увагу той факт, що при бактеріологічному обстеженні дітей основної групи після лікування виявлено зменшення концентрації передусім УПБ, *E. coli* із зміненими властивостями та грибів роду *Candida*, в той час як в групі порівняння деяка нормалізація порушень мікробіоценозу кишечника відбувалась переважно за рахунок зменшення концентрації сапрофітної мікрофлори, а рівень УПБ та грибової флори залишався практично не змінним. На нашу думку, це підтверджує необхідність проведення пробіотикотерапії із застосуванням препаратів, які мають елімінуючі властивості щодо широкого спектра УПМ, у тому числі «Біоспорин-Біофарма», для досягнення виразного та стійкого терапевтичного результату.

Аналіз особливостей рівня сіалової кислоти та її зв'язаних форм, які розглядають як маркер стану слизового бар'єра кишечника, показав наступне: у дітей з функціональним закрепом (I група) на початку дослідження концентрація вільної сіалової кислоти (ВСК) у копрофільтратах дорівнювала $6,2 \pm 0,4$ мкМоль/мг білка, білковозв'язаної сіалової кислоти (БСК) — $4,5 \pm 0,4$ мкМоль/мг білка, гліковзв'язаної сіалової кислоти (ГСК) — $4,5 \pm 0,4$ мкМоль/мг білка, що значно перевищувало ці показники в групі контролю ($5,3 \pm 0,2$ мкМоль/мг білка, $3,7 \pm 0,3$ мкМоль/мг білка, $1,9 \pm 0,1$ мкМоль/мг білка відповідно, $p < 0,05$).

У дітей з функціональною діареєю (II група) на початку дослідження рівень сіалової кислоти та її зв'язаних форм у кишечнику також був вищим порівняно із кон-

трольною групою — концентрація ВСК, БСК та ГСК у копрофільтратах становила $5,9 \pm 0,4$ мкМоль/мг білка, $3,9 \pm 0,3$ мкМоль/мг білка, $2,5 \pm 0,2$ мкМоль/мг білка відповідно, але відмінності були достовірними порівняно із контрольною групою тільки щодо ГСК.

Отримані результати свідчать про порушення стану преєпітеліального захисного бар'єра кишечника у дітей раннього віку при функціональних розладах, які супроводжуються як уповільненням, так і прискоренням моторики ШКТ. Але отримані нами дані про більш глибокі зміни у рівні сіалових кислот в копрофільтратах вказують на більш виразні деструктивні процеси при ФЗК, що характеризуються затримкою хімусу в кишечнику (функціональний закреп).

Визначення рівня сіалової кислоти та її похідних у кишечнику після лікування показало, що в основній групі їх концентрація в копрофільтратах становила: ВСК — $5,4 \pm 0,3$ мкМоль/мг білка, БСК — $3,9 \pm 0,3$ мкМоль/мг білка, ГСК — $2,0 \pm 0,3$ мкМоль/мг білка, тобто зменшилась практично до вікової норми. Водночас у групі порівняння концентрація сіалових кислот у копрофільтратах після лікування стала наступною: ВСК — $6,0 \pm 0,4$ мкМоль/мг білка, БСК — $4,1 \pm 0,2$ мкМоль/мг білка, ГСК — $2,9 \pm 0,3$ мкМоль/мг білка, тобто ці показники, хоча і мали тенденцію до зниження, що може свідчити про покращання стану захисного слизового бар'єра кишечника в результаті лікування, але ефективність відновлювальних процесів була достовірно більшою при включенні в комплекс терапії пробіотиків, зокрема препарату «Біоспорин».

Оцінка переносимості препарату «Біоспорин-Біофарма» показала, що індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх 48 обстежених дітей основної групи. У динаміці прийому препарату «Біоспорин» у жодному випадку не спостерігали будь-яких негативних впливів на загальний стан, роботу нервової, серцево-судинної та травної систем дітей. Алергічних реакцій також не спостерігалось.

Висновки

Висока частота виявлення (до 95%) дисбіозу кишечника у дітей з функціональним закрепом та функціональною діареєю вказує на тісний взаємозв'язок між порушеннями моторики кишечника при функціональних захворюваннях та станом мікробіоти кишечника, що визначає необхідність включення пробіотиків у комплекс лікування.

Бактеріологічні дослідження показали, що включення препарату «Біоспорин-Біофарма» в комплексну терапію дітей з функціональним закрепом та функціональною діареєю позитивно впливає на відновлення мікробіоти кишечника, при цьому нормалізується рівень представників індигенної мікрофлори, відбувається суттєве зниження рівня УПБ та грибової флори. Також відмічено виразний позитивний вплив препарату «Біоспорин-Біофарма» на стан преєпітеліального захисного слизового бар'єра кишечника.

Проведене дослідження показало високу клінічну ефективність включення препарату «Біоспорин-Біофарма» в комплекс лікування дітей раннього віку з ФЗК. Його призначення дозволило швидко досягти клінічного покращання з боку ШКТ, усунути або зменшити загальноклінічні прояви захворювання, покращити неврологічний статус дитини. При застосуванні препарату «Біоспорин-Біофарма» у дітей раннього віку, у тому числі перших місяців життя, не було відмічено жодного випадку побічних реакцій, що свідчить про добру переносимість та високий профіль безпеки його застосування у даній віковій категорії дітей. Результати дослідження дозволяють

рекомендувати препарат «Биоспорин-Биофарма» для широкого застосування в комплексній терапії ФЗК у дітей раннього віку, починаючи від трьох місяців життя.

Враховуючи властивості та особливості біологічної дії препарату «Биоспорин-Биофарма» вітчизняного виробництва компанії «ПрАТ Биофарма» (Україна), доцільним

є застосування його як пробіотичного препарату першої ланки (на початку лікування), що дозволить забезпечити необхідні умови для швидкого та ефективного усунення мікробіотичних порушень та відновлення нормального стану мікробіоти кишечника, як при органічній, так і при функціональній гастроінтестинальній патології.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антимикробная активность Биоспорина: исследование in vitro / О. П. Корнийчук, Л. М. Бузова, Г. С. Лаврик [и др.] // Совр. педиатрия. — 2013. — Т. 55, № 6. — С. 61—66.
2. Борщ С. К. Застосування біоспорину та інших пробіотиків для профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника / С. К. Борщ, Т. Є. Маковська // Здоровье женщины. — 2013. — Т. 83, № 7. — С. 112—117.
3. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Никитина К. Е. [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — Т. 58, № 3. — С. 17—22.
4. Дзигал Р. П. Застосування біоспорину для лікування гострих кишкових інфекцій у вагітних / Р. П. Дзигал, Н. В. Верба // Совр. педиатрия. — 2013. — Т. 55, № 7. — С. 42—46.
5. Макарова С. Г. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции / С. Г. Макарова, Т. Э. Боровик // Вопр. совр. педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 82—92.
6. 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.
7. Урсова Н. И. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 48—54.
8. Хавкин А. И. Функциональные нарушения кишечника у детей и роль пробиотиков в их коррекции / А. И. Хавкин // Вопр. детской диетол. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 36—43.
9. Шаблий Т. П. Хронічний рецидивуючий кандидозний вульвовагинит: інноваційні підходи / Т. П. Шаблий // Здоровье женщины. — 2013. — Т. 84, № 8. — С. 202—204.
10. Bacillus subtilis isolated from the human gastrointestinal tract / Hong H. A., Khaneja R., Tam N. M. [et al.] // Res. Microbiol. — 2009. — Vol. 160, № 2. — P. 134—143.
11. Driks A. Overview: Development in bacteria: spore formation in Bacillus subtilis / A. Driks // Cell Mol. Life Sci. — 2002. — Vol. 59, № 3. — P. 389—391.
12. Ghoshal U. C. Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly / U. C. Ghoshal, H. Park, K. A. Gwee // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2010. — Vol. 25, № 2. — P. 244—251.
13. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // C. Rousseaux, X. Thuru, A. Gelot [et al.] // Nature Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 35—37.
14. 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.
15. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome / G. Barbara, L. Zecchi, R. Barbaro [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 46, Suppl. — P. 52—55.
16. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation / B. Petschow, J. Dor, P. Hibberd [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2013. — Vol. 1306. — P. 1—17.
17. Quigley E. M. Microflora Modulation of Motility / E. M. Quigley // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 140—147.
18. ROME III: The Functional Gastrointestinal Disorders / D. A. Drossman, E. Corazzini, M. Delvaux [et al.]; Yale University Section of Digestive Disease: Degnon Associates. — 3rd edition, 2006. — 1048 p.
19. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut / N. Sudo // Adv. Exp. Med. Biol. — 2014. — Vol. 817. — P. 177—194.
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.

Роль пробиотиков в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей раннего возраста

Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель: исследование эффективности и безопасности применения препарата «Биоспорин-Биофарма» в комплексной терапии функциональных заболеваний кишечника у детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 86 детей в возрасте от 3 до 18 мес., из них 45 детей с функциональным запором и 41 ребенок с функциональной диареей. Проводились общеклинические и лабораторные исследования, в том числе бактериологические, биохимические (структурные компоненты муцинов слизистого барьера). Изучалась клиническая эффективность препарата «Биоспорин-Биофарма» — самоэлиминирующегося спорообразующего пробиотика, в состав которого входят бактерии рода *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*) у детей раннего возраста.

Результаты. Выявлены характерные клинические проявления функционального запора и функциональной диареи, которые сопровождались выраженными нарушениями состояния микрофлоры кишечника, уменьшением коенценрации основных представителей индигенной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *E. coli*), увеличением уровня сапрофитной микрофлоры, условно-патогенных бактерий и грибковой флоры, изменениями в структуре муцинов гликопротеинов слизистой кишечника. Использование в комплексной терапии функциональных заболеваний кишечника препарата «Биоспорин-Биофарма» оказывало выраженный положительный эффект на клиническое течение функциональных расстройств кишечника, способствовало нормализации и восстановлению микрофлоры кишечника и состояния эпителиального защитного слизистого барьера кишечника.

Выводы. Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат «Биоспорин-Биофарма» для широкого застосування у комплексній терапії функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку, починаючи від 3 місяців життя.

Выводы. Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат «Биоспорин-Биофарма» для широкого применения в комплексной терапии функциональных заболеваний кишечника у детей раннего возраста, начиная с 3 месяцев жизни.

Ключевые слова: дети раннего возраста, функциональные заболевания кишечника, лечение, пробиотики, Биоспорин.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014. 7(63):106–113; doi 10.15574/SP.2014.63.106

Implications of probiotics in the treatment on functional bowel diseases in infants

Marushko RV, Marushka TL

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

Nowadays in the treatment of most diseases of the gastrointestinal tract correction of microbiota is one of the important part of pathogenetic therapy. Studies of relationship between intestinal microbiota disorders and functional bowel diseases in infants are actually insufficient. Promising is the use of spores generating probiotics in functional bowel disease in infants

Aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the preparation called «Biosporin-Biopharma» in the treatment of functional bowel disorders in infants.

Materials and methods. The study involved 86 children aged from 3 to 18 months of which 45 were children with functional constipation and 41 children with functional diarrhea. Underwent clinical and laboratory investigations, including bacteriological, biochemical (structural components of mucosal barrier mucins). We studied the clinical efficacy of the drug «Biosporin-Biopharma» — shores generating probiotic, which is composed of bacteria of the Bacillus genus (B. Subtilis, B. Licheniformis) in young children.

Results. Revealed characteristic clinical manifestations of functional constipation and functional diarrhea accompanied by severe disorders of intestinal microbial flora, reduction of the level main representatives of the indigenous microflora (Bifidobacterium, Lactobacillus and E. Coli) and increasing the concentration of saprophytic microflora, opportunistic bacteria and fungal flora as well as changes in the status of mucin glycoproteins in intestinal mucosa. Using the preparation «Biosporin-Biopharma» in a complex treatment of functional bowel disease had pronounced positive effect on the clinical course of functional bowel disorders, with improvement and normalization of the intestinal microbial flora and the status protective mucosal barrier of the intestine.

Conclusions. The results of studies on the effectiveness of the preparation «Biosporin-Biopharma» allow us to recommend it for widespread use in complex therapy of functional bowel disorders in infants starting from 3 months of life.

Key words: infants, functional bowel diseases, treatment, probiotics, Biosporin.

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 «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. 484-18-71.

Марушко Татьяна Лемаровна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 24.10.2014 г.

НОВОСТИ

**Мозг подростков
не воспринимает родительскую критику**

В исследовании приняли участие 22 девушки и 10 молодых людей, средний возраст которых составил 14 лет. В рамках эксперимента испытуемых поместили в сканер мозга и поставили им аудиозаписи голосов их матерей, выразивших недовольство. Оказалось, что в мозге добровольцев повышалась активность в «аффективных нейронных сетях», но активность снижалась в сетях, отвечающих за когнитивный контроль и социальные когнитивные навыки.

Эксперты пояснили, что проявлялась повышенная активность в зонах, связанных с негативными эмоциями. Одновременно с этим снижалась активность в областях эмоционального контроля и ослабевала способность смотреть на ситуацию глазами другого. Специалисты полагают, что это защитный механизм, который не дает развиваться конфликту. Данное открытие, по словам ученых, должно помочь родителям. Тем следует изменить подход в воспитании детей.

Источник: med-expert.com.ua