

УДК 612.386-053.36:612.015.6:615.32

В.И. Боброва

Современный взгляд на роль витамина D₃ и его применение в комбинации с *Lactibacillus reuteri* DSM 17938 при функциональных гастроинтестинальных нарушениях пищеварительной системы у детей раннего возраста

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):81–83

Нарушения всасывания кальция в кишечнике, сочетающиеся с нарушением обмена витамина D, могут привести к отрицательному кальциевому балансу и, как следствие, моторно-эвакуаторным нарушениям желудочно-кишечного тракта. Результатом этих комплексных нарушений у детей раннего возраста являются кишечная колика, срыгивание, запор и диарея. Доказана высокая эффективность применения L. reuteri DSM 17938, при функциональных гастроинтестинальных расстройствах у детей раннего возраста.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные нарушения, дети раннего возраста, кальций, витамин D, пробиотик, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Микрофлора — обязательный компонент нормальной жизнедеятельности организма.
А.М. Уголев

В структуре заболеваний пищеварительной системы у детей раннего возраста функциональные гастроинтестинальные нарушения (ФГИН) занимают ведущее место [2,5]. Согласно Римскому Консенсусу III (2006 г.), ФГИН — это комбинация гастроинтестинальных симптомов без структурных и биохимических нарушений [10].

В основе ФГИН у детей раннего возраста лежат нарушения моторики, процессов переваривания и всасывания пищевых ингредиентов, становление микробиоты слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти нарушения объединяет общий механизм их развития — нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция. Внеклеточный кальций содержится в ионизированном состоянии в биологических жидкостях (плазме, тканях), а внутриклеточный кальций депонирован в костях. Концентрация кальция во вне- и внутриклеточной жидкости поддерживается в очень узких пределах равновесия, что жизненно важно для нормального функционирования физиологических систем.

Известно, что кальций служит кофактором многих ферментативных реакций и связующим звеном между возбуждением и сокращением мышцы. Сократимость гладких мышц кишечной стенки прямо пропорциональна входу ионов Ca²⁺ в миоцит, тогда как расслабление обусловлено удалением Ca²⁺ из клетки [1,7]. Ионы кальция, активируя внутриклеточные биоэнергетические процессы — фосфорилирование белков, способствуют соединению актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Механизм фосфорилирования осуществляется следующим образом: Ca²⁺ соединяется с кальмодулином (кальмодулин — рецептивный белок для ионов кальция), возникающий комплекс активирует фермент киназу легкой цепи миозина, который, в свою очередь, катализирует фосфорилирование миозина. Затем идет процесс скольжения актина по отношению к миозину, составляющий основу сокращения. **Интересен тот факт, что именно активный метаболит витамина D (1,25 (ОН)₂D₃) — холекальциферол (витамин D₃) активирует соответствующий рецептор и синтез энтероци-**

тами кальмодулина, далее в передаче сигнала участвуют посредники — аденилатциклаза и циклический — АМФ, мобилизирующий кальций и его связь с белком — кальмодулином. Проникает Ca²⁺ в клетку через специфические мембранные каналы, которые открываются при изменении мембранного потенциала клетки.

В сложной регуляции мембранного транспорта кальция и его внутриклеточных функций, кроме паратгормона и кальцитонина, участвуют метаболиты витамина D, к которым имеются соответствующие рецепторы на мембранах многих клеток [12]. Главным стимулятором всасывания кальция в кишечнике является активный метаболит витамина D 1,25(ОН)₂D₃, который обладает свойствами гормона, действуя на уровне генетического аппарата клетки. Важным гомеостатическим эффектом 1,25(ОН)₂D₃ является активизация транспорта кальция в межклеточную жидкость и кровь из ЖКТ путем индукции синтеза энтероцитом Ca-связывающего протеина. 1,25(ОН)₂D₃ в комплексе с витамином D-связывающим белком переносится к кишечнику, клетки которого поглощают свободную форму и транслоцируют ее к специфическому рецепторному белку ядра. Взаимодействие 1,25(ОН)₂D₃ со своим специфическим ядерным рецептором приводит к фосфолированию рецепторного комплекса, а последующее взаимодействие с хроматином активирует транскрипцию генов, продукты которых стимулируют транспорт ионов кальция из просвета тонкого кишечника в кровь [16,17].

Таким образом, патология, развивающаяся в результате нарушения клеточного гомеостаза кальция, может быть связана как с дефектом рецепторного аппарата, так и дефицитом метаболитов витамина D.

Поддержание положительного баланса кальция также напрямую зависит от интенсивности его всасывания в кишечнике и от активности витамина D. Неадекватно низкое всасывание Ca из просвета кишечника вызывают:

- расстройства любого вида и этапа пищеварения;
- патологические изменения органов-эффекторов пищеварительной системы.

Гипокальциемия может развиваться как при первичных, так и при вторичных нарушениях метаболизма витамина D. Всасывание витамина D в кишечнике происходит одновременно с жирами, и на этот процесс влияют те же факторы, что и на абсорбцию жиров:

- Падение секреции ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку вследствие: а) первичной врожденной патологии поджелудочной железы; б) функциональной незрелости поджелудочной железы; в) вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при заболеваниях желудка, жёлчного пузыря, кишечника.
- Дефицит связанных желчных солей в просвете кишечника в результате холестаза.
- Деконъюгация желчных солей в кишечнике при падении скорости пассажа его содержимого.

Дефицит витамина D также обусловлен нарушением кишечного-печеночного кругооборота метаболитов витамина D, особенно 25(ОН)D₃. Наиболее частыми причинами этого нарушения являются:

- заболевания печени и желчных путей: уровень 25(ОН)D₃ может быть сниженным из-за нарушения его синтеза из холекальциферола и эргокальциферола в печени. При холестатических заболеваниях (гипербилирубинемии) отмечаются нарушения внутрипеченочной циркуляции активных метаболитов витамина D;
- лекарственные средства, нарушающие метаболизм холекальциферола и эргокальциферола в печени (противосудорожные препараты — фенobarбитал и фенитоин);
- первичная и вторичная лактазная недостаточность, глютеновая энтеропатия, сопровождающиеся потерей транспортного белка и связанных с белком производных витамина D.

Присутствие в пище веществ, связывающих кальций и уменьшающих его абсорбционную доступность, также оказывает существенное влияние на всасывание кальция. Усвояемость кальция зависит от соотношения его с другими компонентами: жиром, магнием и фосфором. Хорошее усвоение кальция наблюдается, если на 1 г жира приходится 10 мг кальция, поступающего с пищей. Это объясняется тем, что кальций образует с жирными кислотами соединения, которые, взаимодействуя с желчными кислотами, образуют комплексное, хорошо усвояемое соединение. При избытке жира в пищевом рационе ощущается недостаток желчных кислот для перевода кальция солей жирных кислот в растворимые состояния, и их большая часть выделяется с калом. Вот почему, употребляя сыр с хлебом и маслом, творог со сметаной, на поступление кальция в организм рассчитывать не приходится. Необходимо помнить, что творог домашнего приготовления не содержит кальций, он весь остается в молочной сыворотке. Творог же промышленного производства дополнительно обогащается кальцием.

Отрицательное влияние на всасывание кальция оказывает избыток магния, так как для его усвоения тоже требуется его соединение с желчными кислотами. Поэтому увеличение количества магния в пищевом рационе усиливает выведение кальция из организма. Кальций с фосфором в организме образует соединение Са₃Р₀₄ — кальциевую соль фосфорной кислоты. Это соединение под действием желчных кислот мало растворяется и всасывается, т. е. значительное увеличение фосфора в пище ухудшает баланс кальция и приводит к уменьшению вса-

сывания кальция и увеличению выведения кальция. Оптимальное усвоение кальция происходит у детей при соотношении кальция и фосфора как 1:1.

Лучшим источником кальция в питании человека являются: сухие сливки (содержание кальция — 1290 мг/100 г), сыры твёрдые (содержание кальция — 600–1040 мг/100 г), орехи (содержание кальция — 70–1150 мг/100 г), петрушка (содержание кальция — 245 мг/100 г), сельдерей (содержание кальция — 240 мг/100 г). Необходимо учитывать и тот факт, что вода — тоже важный источник кальция. Здесь кальций находится в виде иона и усваивается на 90–100%.

Известно, что без координации моторной активности пищеварение осуществляться не может. Изменения кальциевого гомеостаза, вследствие сниженной активности витамина D и/или нарушений всасывания кальция в кишечнике, ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата ЖКТ, что способствует развитию синдрома нарушенного переваривания и всасывания [11]. В свою очередь, моторно-секреторная активность и процесс полостного пищеварения зависят от состояния микробно-тканевого комплекса, который включает в себя гармоничный симбиоз на принципах взаимной пользы между эндотелием СО ЖКТ с её структурными компонентами и контаминацией нормальной микрофлорой [4,6,8]. Согласно данным литературы и собственным результатам исследований, лактобактерии в большей степени, чем бифидобактерии, принимают участие в ферментативном расщеплении пищевых волокон, сбраживании углеводов, омылении жиров, образовании органических кислот (молочной, уксусной, пропионовой кислот), в регуляции двигательной функции органов ЖКТ и обеспечении физиологической регенерации эндотелия пищеварительной трубки [3,9].

В настоящее время известно много пробиотиков, однако доказательная база эффективности и безопасности их применения у грудных детей при ФГИН есть только у пробиотика, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [9]. В результате многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (2007–2013 г.) были получены данные о высокой эффективности применения пробиотика, содержащего *L. reuteri* DSM 17938, при кишечной колике, регургитации и функциональном запоре [13,14,18].

У детей раннего возраста при ФГИН чаще всего наблюдается функциональная незрелость микробно-тканевого комплекса, которая сопровождается, прежде всего, нарушением защитных, метаболических, регуляторных свойств микробиоты. При этом происходит переключение энтероцитов с цикла Кребса на анаэробный гликолиз с активацией продукции свободных радикалов с последующим снижением синтеза и изменением качества пристеночной слизи. У детей раннего возраста при изменении качества микробно-тканевого комплекса происходит нарушение микробного метаболизма белков, углеводов с последующим повышением концентрации сероводорода, аммиака, углекислого газа, этанола, метана, что влечёт за собой повышение внутрибрюшного давления и гипокинезию кишечника. При клиническом осмотре мы наблюдаем результат этих нарушений — кишечные колики, срыгивание, диарею, запор.

Заключение

Нарушения всасывания кальция в кишечнике, сочетающиеся с нарушением обмена витамина D, могут при-

вести к отрицательному кальциевому балансу и, как следствие, моторно-эвакуаторным нарушениям ЖКТ и нарушениям расщепления и всасывание пищевых ингредиентов. Результатом этих комплексных нарушений у большинства детей раннего возраста являются кишечная колика, срыгивание, запор и диарея. Предотвратить снижение

содержания кальция во внеклеточной жидкости, даже в условиях хронического отрицательного кальциевого баланса, возможно только препаратами комбинированного двойного действия, которые регулируют положительный кальциевый баланс и влияют на процессы всасывания кальция и витамина D в кишечнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Нормальна фізіологія / Н. А. Агаджанян. — М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. — 520 с.
2. Белоусов Ю. В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова. — Х. : Инжек, 2005. — 252 с.
3. Боброва В. І. Роль мікробіоти у розвитку хронічного гастродуоденіту у дітей / В. І. Боброва // Совр. педиатрия. — 2013. — № 8. — С. 109—112.
4. Бондаренко В. М. Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* / В. М. Бондаренко // Вестн. РАМН. — 2006. — № 1. — С. 18—24.
5. Денисов М. Ю. Заболевания пищеварительной системы у детей раннего возраста / М. Ю. Денисов. — М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. — 304 с.
6. Дранник Г. Н. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г. Н. Дранник, А. И. Курченко, А. Г. Дранник. — К. : ООО «Полиграф плюс», 2009. — 141 с.
7. Коровина Н. А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей : рук-во для врачей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, А. В. Чебуркин. — М., 2005. — 70 с.
8. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. — М. : Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
9. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler / Hyman P. E., Milla P. J., Benninga M. A. [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1519—1526.
10. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1377—1390.
11. Gastrointestinal function development and microbiota / Di Mauro A., Neu J., Riezzo G. [et al.] // Ital. J. Pediatr. — 2013. — Vol. 39 (15). P. 1—7 (doi: 10.1186/1824—7288—39—15).
12. Haroon M. Vitamin D and its emerging role in immunopathology / M. Haroon, O. Fitzgerald // Clin. Rheumatol. — 2012. — Vol. 31, № 2. — P. 199—202.
13. Infantile colic and regurgitation as a early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders / Indrio F., Oliva M., Fontana C. [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2013. — Vol. 42. — P. 347.
14. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study / Savino F., Pelle E., Palumeri E. [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 119 (1). — P. 124—130.
15. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a doubleblind, randomized, placebocontrolled study / Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M. [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 157 (4). — P. 598—602.
16. Rovner A. J. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence / A. J. Rovner, K. O. O'Brien // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2008. — Vol. 6. № 162. — P. 513—519.
17. Schwalfenberg G. K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency / G. K. Schwalfenberg // Mol. Nutr. Food Res. — 2011. — Vol. 55, № 1. — P. 96—108.
18. Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, doubleblind, placebocontrolled trial / H. Szajewska, E. Gyrczuk, A. Horvath // J. Pediatr. — 2013. — Vol. 162 (2). — P. 257—262.

Сучасний погляд на роль вітаміну D₃ і його застосування у комбінації з *Lactibacillus reuteri* DSM 17938 при функціональних гастроінтестинальних порушеннях травної системи у дітей раннього віку

В.І. Боброва

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Порушення всмоктування кальцію у кишечнику, що поєднуються з порушенням обміну вітаміну D, можуть призвести до від'ємного кальцієвого балансу і, як наслідок, моторно-евакуаторних розладів шлунково-кишкового тракту. Результатом цих комплексних порушень у дітей раннього віку є кишкова колика, зригування, запор і діарея. Доведена висока ефективність застосування *L. reuteri* DSM 17938 при функціональних гастроінтестинальних розладах у дітей раннього віку.

Ключові слова: функціональні гастроінтестинальні розлади, діти раннього віку, кальцій, вітамін D, пробіотик.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):81–83

The modern view on the role of vitamin D₃ and its use in combination with *Lactibacillus reuteri* DSM 17938 during the functional gastrointestinal disorders of the digestive system in infants

V.I. Bobrova

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Malabsorption of calcium in the gut associated with abnormal metabolism of vitamin D can lead to a negative calcium balance and, as a consequence, to the motor-evacuation disorders of the gastrointestinal tract. The results of these complex disorders in infants are intestinal colic, regurgitation, constipation and diarrhea. The high efficiency of the *L. reuteri* DSM 17938 during the functional gastrointestinal disorders in infants is proved.

Key words: functional gastrointestinal disorders, infants, calcium, vitamin D, probiotic.

Сведения об авторах:

Боброва Вера Ивановна — д. мед. н., проф. каф. педиатрии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 3.12.2014 г.