

УДК 616.34-009.11-053.36:615.874.2

**Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко**

## Застосування препарату «Лактіале Малюк Формула» для корекції дисбіозу кишечника у дітей раннього віку

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):100-106; doi10.15574/SP.2015.71.100

Порушення кишкової мікробіоти на сьогодні є одним з найбільш поширених патологічних станів, особливо у дітей раннього віку, які виникають під впливом різних несприятливих факторів, супроводжують різні захворювання та характеризуються зміною складу нормальної мікрофлори. У статті наведені дані літератури, що відображають роль кишкової мікробіоти у підтримці гомеостазу організму, забезпеченні нормальної фізіологічної функції кишечника, процесів травлення і метаболізму. Висвітлюються питання порушень складу та функцій кишкової мікробіоти при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту та обґрунтовується важливість корекції мікробіоценозу із застосуванням пробіотичних препаратів у комплексній терапії захворювань кишечника. Літературні дані та результати власних досліджень ефективності препарату «Лактіале Малюк Формула», який належить до групи мультикомпонентних пробіотиків у комбінації з фруктоолігосахаридами (пребіотик), дозволяють рекомендувати його до широкого застосування в педіатричній практиці для корекції дисбіозу кишечника у дітей раннього віку, у тому числі немовлят, починаючи з тримісячного віку.

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, дисбіоз кишечника, пробіотик, пребіотик, Лактіале Малюк Формула.

### Вступ

Порушення кишкової мікробіоти на сьогодні є одним з найбільш розповсюджених патологічних станів, які виникають під впливом різних несприятливих факторів, супроводжують різні захворювання та характеризуються зміною складу нормальної мікрофлори. Слід зауважити, що жоден біохімічний процес, жодна функція організму не відбуваються без прямої або опосередкованої участі представників індигенної мікрофлори, вона є вагомим біогенним фактором, який обумовлює здоров'я людини, а за несприятливих умов — формування патології [1].

У дитячому віці мікроекологічна система кишечника перебуває у стадії становлення та адаптації до навколишнього середовища, бактеріального та розширення харчового навантаження. Це робить саму мікроекологічну систему нестабільною та особливо чутливою до впливу несприятливих факторів.

Після народження дитини будь-які біотопи, відносно стерильні в період внутрішньоутробного розвитку, заселяються різноманітним мікроорганізми: бактеріями, археями, вірусами та грибами. Ці мікроорганізми, що знаходяться як на внутрішніх поверхнях, так і на тілі людини, називають мікробіотою, а її колективні геноми — метагеномом. Сукупність представників мікробіоти, метагеному та їх взаємодії на сьогодні розглядається як мікробіом. Мікробіом є унікальним для кожної людини, так само, як і її генетичні особливості. Формування мікробіому — це поступовий прогресуючий процес, який відбувається на ранніх етапах життя дитини та відіграє суттєву роль у становленні її здоров'я та адекватному розвитку. Тому важливим є створення умов для оптимального заселення біотопів корисною мікрофлорою з перших хвилин після народження, а при порушеннях балансу мікробіоти, тобто дисбактеріозах, своєчасно та ефективно коригувати ці порушення [10].

Сучасні дані вивчення мікрогеному шлунково-кишкового тракту (ШКТ) людини показали, що домінуючими типами бактеріальної флори є *Firmicutes* (65,0%), *Bacteroidetes* (16,0%), *Proteobacteria* (9,0%), *Actinobacteria* (5,0%), при цьому найбільша кількість мікробіоти флори знаходиться в товстому кишечнику ( $10^{11}$ – $10^{12}$  CFU/g). Загалом у травному тракті загальна кількість мікроорганізмів

досягає  $10^{14}$ – $10^{15}$  CFU/g, що значно перевищує загальну кількість еукаріотичних клітин в організмі людини ( $10^9$  CFU/g) [2].

Особливістю якісного складу мікрофлори у дітей раннього віку є значно нижчий (у 10 разів) рівень загального числа інтестинальної мікрофлори. Домінуючою фракцією мікробіоти кишечника цієї вікової групи є бактерії роду *Bifidobacterium*, кількість яких значно перевищує рівень таких родів бактерій, як *Clostridium* та представників типів *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, які найбільш представлені у дорослих. Серед інших бактерій на домінуючому рівні у дітей раннього віку представлені *Lactobacillus* [10,22].

Визнано, що мікробіота ШКТ є найбільш значущою для людського організму. Численними дослідженнями доведена роль нормальної мікрофлори ШКТ у забезпеченні росту та розвитку дитини, високого рівня здоров'я та резистентності до дії негативних чинників довкілля, оскільки представники нормофлори, передусім біфідобактерій та лактобацили, беруть активну участь у процесах травлення та засвоєння макро- та мікронутрієнтів, синтезі деяких амінокислот, вітамінів (К, В2, В5, В9, В12, Н), біологічно активних речовин. Крім того, кишкова мікробіота виконує в організмі дитини захисну та бар'єрну функції (забезпечує захист кишечника від колонізації патогенною мікрофлорою та перешкоджає проникненню в організм через стінку кишечника бактерій, токсинів та алергенів), імуномодулюючу функцію (забезпечує формування та підтримку нормальної роботи місцевого та загального імунітету дитини) [9].

Результати досліджень останніх років показали, що кишкова мікрофлора відіграє суттєву роль у забезпеченні функціонування нервової системи (у тому числі ЦНС) та когнітивних функцій людини. Доведено, що нормальна кишкова мікрофлора синтезує такі нейромедіатори, як ацетилхолін, дофамін, норадреналін, адреналін та серотонін, що забезпечують тонку регуляцію дозрівання та діяльності нервової системи дитини [20]. Встановлений також взаємозв'язок між макроорганізмом та мікробіотою кишечника на генетичному рівні — здійснюється обмін генетичною інформацією [4].

Порушення стану кишкової мікробіоти чинить негативний вплив на розвиток та здоров'я дитини, поєднуєть-

ся з підвищеною захворюваністю на інфекційні кишкові та респіраторні, алергічні захворювання, супроводжується порушеннями нервово-психічного розвитку дитини, розладами в психоемоційній сфері людини. Важливими механізмами негативного впливу патогенних і умовно-патогенних бактерій на слизову оболонку кишечника є порушення цитопротективних властивостей та системи імунного захисту. Такі зміни на сьогодні розцінюються як важливий патогенетичний механізм у розвитку патології ШКТ — від функціональних порушень до формування більш серйозних патологічних станів — хронічного запального процесу в слизовій кишкового тракту, а також інших захворювань поза межами ШКТ [18].

Кишковий дисбіоз на сьогодні є одним із найбільш поширених патологічних станів у дітей, які виникають під впливом різних несприятливих факторів. Провідна роль у формуванні дисбактеріозу кишечника у дітей належить порушенню популяційного рівня індигенної мікрофлори (біфідо- і лактобактерій) та паралельному формуванню дефіциту цілого ряду мікроорганізмів. За цих умов імовірно значне зниження природних захисних систем організму, основними ланками яких є інтестинальна мікрофлора, преепітеліальний слизовий бар'єр, епітеліоцити та система локального імунного захисту. Отже, дисбактеріоз кишечника слід розглядати не тільки як клініко-мікробіологічний синдром, але і як один із найважливіших факторів ризику розвитку різних захворювань, у тому числі і захворювань кишечника у дітей, та стан, який ускладнює перебіг уже сформованої кишкової патології [17].

Збільшення частоти і важкості захворювань ШКТ у дітей, латентний перебіг і хронізація запальних процесів кишечника, які все частіше виявляються у дітей раннього віку, багатьма фахівцями пов'язуються із порушеннями нормальної мікрофлори, або дисбактеріозами. Усе вищеведене доводить важливість профілактики та своєчасної корекції порушень мікробиоти кишечника у дітей, особливо в ранньому віці. Таке сучасне уявлення про зв'язок дисбактеріотичних порушень та захворювань кишечника ставить нормалізацію кишкового мікробіоценозу в ряд необхідних умов адекватної терапевтичної тактики.

Для корекції, профілактики та регуляції кишкового мікробіоценозу сьогодні використовуються пробіотики (переважно біфідо- і лактобактерії), які забезпечують позитивні ефекти на фізіологічні та імунні реакції організму людини через оптимізацію мікробної екології; пребіотики (неперетравлювані речовини, що стимулюють активність певних мікроорганізмів, зокрема представників індигенної мікрофлори); синбіотики (комбінація пробіотиків і пребіотиків); мікробні метаболіти.

Слід пам'ятати, що кишковий дисбактеріоз — це синдром, який супроводжує багато патологічних станів, є наслідком патологічного процесу. Тому починати треба з лікування основної патології, при цьому вибір терапії повинен бути коректним і спрямованим на ті ланки порушень, які втратили можливість до самовідновлення.

Механізми, за допомогою яких пробіотики здійснюють свої біологічні ефекти, досі недостатньо вивчені, але для пояснення їхньої дії часто застосовуються такі неспецифічні терміни, як «колонізаційна резистентність» або «конкурентна взаємодія з патогенними та/або потенційно патогенними бактеріями». Колонізаційна резистентність являє собою феномен, за допомогою якого індигенна анаеробна флора пригнічує колонізацію та розмноження патогенних або потенційно патогенних (частіше аеробних) бактерій у ШКТ [8].

На сьогодні ефективність пробіотиків класифікується за трьома механізмами їхньої дії:

- модулювання системи імунного захисту організму як на рівні інативного (вродженого), так і набутого імунітету. Цей механізм дії має важливе значення для профілактики і лікування інфекційних захворювань, а також лікування хронічної запальної патології травного тракту;
- здійснення прямого впливу на інші мікроорганізми, коменсальні та/або патогенні. Така дія в багатьох випадках розглядається як спрямована на відновлення мікробного балансу в ШКТ;
- взаємодія з продуктами життєдіяльності бактерій (токсини), внутрішньокішкового середовища людини та компонентами харчових продуктів. Результатом такої дії є інактивація бактеріальних токсинів, детоксикація побічних продуктів, які виникають у процесі перетравлення в кишечнику, та речовин, які при надходженні до ШКТ не підлягають перетравленню [13].

Слід зауважити, що такі ефекти, які реалізуються конкретним пробіотиком, залежать від його метаболічних властивостей, особливостей молекул, розташованих на поверхні, та компонентів, які секретуються. Навіть окремі частини бактеріальної клітини, такі як ДНК, глікопротеїди, можуть мати важливе значення в реалізації пробіотичної ефективності. Індивідуальне поєднання таких властивостей у певних пробіотичних штамів визначає специфічність пробіотичної дії, результатом якої є його ефективне застосування в профілактиці та/або лікуванні певних захворювань [21].

Більшість бактерій, які мають пробіотичні властивості та застосовуються в практичній медицині, є представниками сімейств *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*. Численні наукові дослідження вказують на високу клінічну ефективність застосування цих пробіотиків [3,21].

Безпека їх використання — досить добре встановлений факт, але з розширенням спектра показань для їх призначення стала з'являтися інформація про те, що ці препарати не завжди мають виразний та тривалий клінічний ефект [6].

Біологічні властивості та функції пробіотичних бактерій істотно розрізняються. 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, впливають на різні ланки локальної та загальної імунної системи — здатні модулювати імунні реакції, але й володіють достатньою здатністю до виживання в ШКТ [19]. Пробиотики 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 [11].

Але не слід забувати, що пробіотична культура при надходженні в кишечник потребує відповідних умов для ефективної адаптації в кишечнику та функціональної життєдіяльності, а кінцевим результатом при застосуванні пробіотиків є не заселення ШКТ пробіотичними бактеріями, а відновлення власної мікробної флори, зокрема біфідо- та лактобактерій.

До препаратів, які останнім часом значно ширше почали використовуватися для профілактики та корекції мікроекологічних порушень ШКТ, належать пребіотики (рослинна клітковина, неперетравлювані вуглеводи). Це препарати або продукти функціонального харчування

немікробного походження здатні чинити позитивний ефект на організм шляхом селективної стимуляції росту або активації метаболічної функції нормальної мікрофлори, тобто належать до мікронутрієнтів з «біфідогенними» властивостями та є необхідним інгредієнтом, який впливає на композиційний склад та активність інтестинальної мікробіоти, передусім індигенної [12].

Пребіотики належать до різних фармакотерапевтичних груп, серед яких найбільш ефективними препаратами є полісахариди та олігофруктанти, які виробляються з природних джерел за допомогою біотехнічних методів. Загальними їх властивостями є те, що вони використовуються індигенною мікрофлорою та пробіотичними бактеріями як нутритивний матеріал. Слід акцентувати на те, 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 [16]. У ході розщеплення харчової клітковини утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, які забезпечують енергетичну підтримку епітеліоцитів та покращують їх функціональний стан, що в свою чергу значно підвищує спроможність епітеліоцитів до продукції муцинів, імунних та факторів росту, тобто покращуються цитопротективні властивості слизової кишечника та створюються сприятливі умови для відновлення нормальної мікрофлори [15].

Вплив пребіотиків на імунну систему реалізується двома шляхами. По-перше, опосередковано через стимуляцію проліферації та активації метаболічної активності сахаролітичної мікрофлори, до якої належать біфідо- та лактобактерії. Другий шлях – прямий вплив на неспецифічний імунний захист. Пребіотики впливають на Толлподібні рецептори (Toll-like receptor, TLR), які здатні розпізнавати мікробні ліпополісахаридні структури та активувати сигнально-трансдуктивний шлях іназивного імунітету. У цьому механізмі активним учасником є фактор NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B), який відіграє суттєву роль в активації прозапальних цитокінів в організмі [14].

Отже, комбінація мультивидових пробіотиків та препаратів пребіотичної дії розглядається як симбіотична, значно підвищує ефективність як профілактичних, так і лікувальних заходів, особливо при захворюваннях ШКТ. Останні наукові дані підтверджують доцільність комбінованого використання пробіотиків та пребіотиків для досягнення максимального ефекту лікування і профілактики порушень мікробіоценозу кишечника. Це обґрунтовує перспективність їх застосування при патології кишечника у дітей, особливо раннього віку [5,7].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарат «Лактіале Малюк Формула», що являє собою симбіотичний комплекс пробіотичних бактерій (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) та фруктоолігосахаридів (пребіотик). Цей препарат успішно використовується в лікуванні різних захворювань, пов'язаних з патологією кишечника, та дозволений для застосування у дітей від 6 місяців життя. На сьогодні дослідження ефективності цього препарату у дітей раннього віку досить обмежені.

#### Матеріал і методи дослідження

Нами вивчалася ефективність та безпека застосування препарату «Лактіале Малюк Формула» у комплексі лікування функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Під спостереженням було 80 дітей віком від 3 місяців до 3 років з функціональною або органічною патологією нижніх відділів ШКТ. Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) мали 48 дитини, у тому числі функціональний закреп (ФЗ) – 34 дитини, функціональну діарею (ФД) – 14 дітей. Органічну патологію кишечника мали 32 дітей, у тому числі хронічний неспецифічний невивражковий коліт (ХНК) – 24 дитини, гастроінтестинальну харчову алергію – 8 дітей.

Для виконання поставленої мети методом рандомізації усі діти були розподілені на основну та групи порівняння, відповідно на 42 та 38 дітей. У ході виконання дослідження діти отримували стандартне комплексне лікування відповідно до клінічних протоколів МОЗ України, у тому числі в якості пробіотика препарат «Лактіале Малюк Формула» по одному пакету один раз на добу протягом чотирьох тижнів. Групи були рівноцінні, враховуючи особливості клінічного перебігу, характеру вигодовування та фізичного розвитку.

Протягом дослідження кожен пацієнт проходив клініко-лабораторне обстеження: клінічні спостереження, загальноклінічні інструментальні та лабораторні обстеження, бактеріологічне дослідження мікрофлори кишечника, імунологічні дослідження – визначення концентрації туморнекротичного фактора (TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові, специфічних (SIgA) та неспецифічних (лізоцим) імунних факторів у копрофільтратах.

Ефективність лікування оцінювали на основі ступеня регресії клінічних симптомів та динаміки лабораторних показників (імунологічне дослідження крові, бактеріологічне та імунологічне дослідження фекалій). Безпечність застосування препарату «Лактіале Малюк Формула» оцінювалась на підставі аналізу його переносимості за суб'єктивними даними щодо стану дитини, які повідомлялись батьками, та результатами об'єктивного спостереження.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Провідними скаргами у батьків хворих дітей були порушення частоти випорожнень, порушення частоти консистенції та характеру стільця, больовий абдомінальний синдром, метеоризм, інтоксикаційний синдром з порушенням апетиту.

Бактеріологічне дослідження фекалій на початку лікування виявило прояви дисбактеріозу різного ступеня майже у всіх взятих під спостереження дітей, у тому числі у 44 (91,6%) дітей з ФЗК та у 32 (100%) дітей з органічними захворюваннями, що підтверджує необхідність включення пробіотиків у комплекс лікування дітей не тільки з органічною, але й з функціональною патологією нижніх відділів ШКТ.

На початку дослідження понад половина дітей (біля 60,5%) мали дисбіоз II ступеня, 24,0% дітей мали глибокі дисбіотичні порушення (дисбіоз III ступеня). Рівень біфідобактерій на старті лікування в середньому становив  $5,4 \pm 0,68$  lg КУО/г, лактобактерій –  $5,2 \pm 0,63$  lg КУО/г. Кількісне зниження представників індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) супроводжувалось збільшенням концентрації представників сапрофітної мікрофлори, розгальмуванням проліферативної активності умовно-патогенних бактерій (УПБ) та грибової флори, що проявлялось більш високими відносно дітей контрольної групи концентраціями у фекаліях стафілококів, протея, клібсєєлі, ентеробактерій ( $7,8 \pm 0,8$  lg КУО/г) та грибів Кандида ( $5,2 \pm 0,5$  lg КУО/г), появою *E. coli* зі зміненими властивостями у діагностично значущій концентрації.

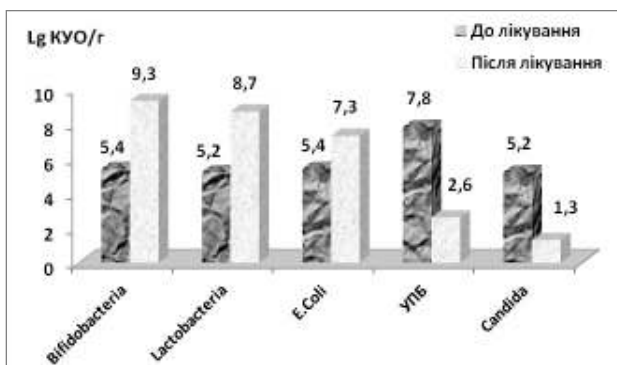


Рис. 1. Спектр кишкової мікрофлори у динаміці лікування



Рис. 2. Експресія TNF-α у сироватці крові дітей у динаміці лікування

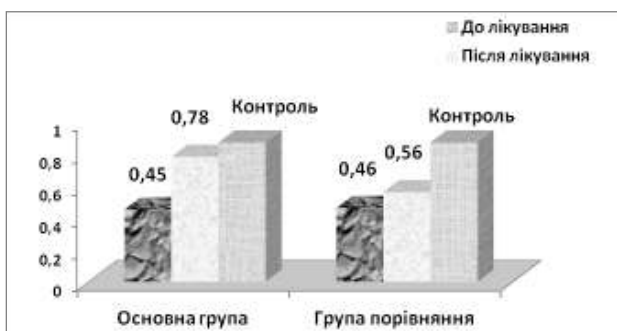


Рис. 3. Концентрація SIgA в копрофільтратах дітей у динаміці лікування

Відомо, що зміни кишкової мікробіоти при функціональних та органічних захворюваннях тісно пов'язані із порушеннями преепітеліальних структур слизової кишечника, що, безперечно, впливає на зміни системи локального імунітету у дітей з кишковою патологією.

Аналіз отриманих результатів імунологічних показників у дітей показав вірогідне зниження SIgA та лізоциму в копрофільтратах при патології кишечника порівняно із показниками у здорових дітей. Концентрація SIgA дорівнювала  $0,45 \pm 0,04$  g/L, (норма  $0,87 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ )). Також спостерігалось вірогідне зниження показників лізоциму як представника неспецифічної ланки імунітету.

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 показав пряму лінійну залежність середнього ступеня ( $r = +0,725$ ,  $p = 0,003$ ) та ( $r = +0,465$ ,  $p = 0,01$ ) відповідно.

Аномальні зміни балансу мікробіоти кишечника активують імунні механізми інативного імунітету, при цьому

збільшується проникність інтестинальних епітеліоцитів, активується чутливість проприоцептивних сенсорних шляхів, відбувається дисрегуляція ентеральної нервової системи, зниження захисних властивостей слизової та ушкодження ентероцитів, підвищується експресія прозапальних цитокінів та ейкозаноїдів [23].

За результатами імунологічного дослідження встановлено вірогідне підвищення експресії TNF-α у сироватці крові у дітей із ФЗК, і з ХННК. Середній рівень TNF-α в сироватці крові у всіх дітей дорівнював  $19,28 \pm 0,70$  pg/ml, що у понад двічі перевищувало показники у здорових дітей ( $7,43 \pm 1,20$  pg/ml).

Враховуючи вищенаведене, необхідним є застосування методів корекції дисбіотичних порушень внутрішньокришкового середовища, які супроводжують перебіг захворювань кишечника дітей раннього віку.

Бактеріологічне дослідження фекалій після проведення лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Лактіале Малюк Формула» сприяло нормалізації стану мікробіоти кишечника у переважній більшості дітей, як за рахунок відновлення нормального рівня індигенної мікрофлори (концентрація біфідобактерій у копрофільтратах підвищилась до  $9,3 \pm 0,84$  lgKVO/g, лактобактерій — до  $8,7 \pm 0,64$  lgKVO/g,  $p < 0,01$ ), так і за рахунок зменшення концентрації УПБ та грибової флори в 2–2,5 рази ( $p < 0,01$ ). Поряд з нормалізацією кількості анаеробної мікрофлори виявлено відновлення числа аеробної мікрофлори (*E.coli* з нормальними властивостями), про що свідчило підвищення абсолютної їх кількості з  $5,4 \pm 0,66$  lgKVO/g до  $7,3 \pm 0,8$  lgKVO/g ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

У більшості дітей основної групи в результаті проведеного лікування стан мікробіоценозу кишечника нормалізувався або спостерігалось зменшення ступеня дисбіозу: ознак дисбіозу не було виявлено у 78,0% дітей; дисбіоз I-го ступеня виявлявся у 22,0% дітей; дисбіоз II-го та III-го ступеня не виявлено у жодної дитини. Загалом в основній групі нормалізація відзначена у 95,0% дітей, а у дітей групи порівняння — 65,0%. Аналіз відмінностей результатів лікування за допомогою розрахунків відносних ризиків показав достовірну різницю показників, що свідчить про ефективність використання симбіотичного комплексу в лікуванні захворювань кишечника у дітей раннього віку (RR 1,46 CI 95 1,01–1,95). Аналіз критерію  $\chi^2$  підтверджує відмінності цих показників ( $p = 0,013$ ).

За результатами імунологічного дослідження основного прозапального цитокіна TNF-α встановлено, що його експресія у динаміці лікування зменшувалась в обох групах. У дітей основної групи (рис. 2) концентрація TNF-α не мала достовірних відмінностей 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 ( $p < 0,05$ ).

Позитивна динаміка реакцій імунної системи, зокрема зниження експресії TNF-α, була виразнішою у дітей, яким призначали симбіотичний комплекс мільтивидового пробіотики та фруктоолігосахаридів. На наш погляд, це обумовлено, насамперед, нормалізуючим впливом на стан мікробіоценозу та покращанням цитопротекторного захисту слизової кишечника. Позитивні зміни внутрішньокришкового середовища сприяють підвищенню функціонального потенціалу епітеліоцитів та імуніцитів, що, в свою чергу, сприяє збалансованості імунних реакцій інативного імунітету, а також локальної імунної системи в слизовій кишечника.

Результати імунологічних досліджень показали, що включення препарату «Лактіале Малюк Формула»

Таблиця

Частота клінічних симптомів у дітей основної групи в динаміці лікування, абс. (%)

Клінічний симптом	До лікування	На 7-8 добу	Після лікування
Порушення частоти випорожнень	66 (82,5)	30 (37,5)	12 (15,0)
Порушення консистенції та характеру стільця	72 (90,0)	34 (42,5)	20 (25,0)
Больовий абдомінальний синдром	52 (65,0)	14 (17,5)	10(12,5)
Метеоризм та посилена флуктуація	56 (70,0)	34 (42,5)	16 (20,0)
Утруднена дефекація або біль під час неї	24 (30,0)	14 (17,5)	6 (7,5)
Порушення апетиту	50 (62,5)	16 (20,0)	12 (15,0)

чинить позитивний вплив як на специфічну, так і на неспецифічну ланки місцевого імунітету (достовірне збільшення концентрації SIgA та лізоциму в копрофільтратах), що підтверджує та співпадає із клінічними та експериментальними даними інших науковців про імуномодулюючу дію представників індигенної мікрофлори *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* на систему місцевого імунітету [13].

Аналіз результатів вивчення концентрації SIgA у копрофільтратах показав, що застосування комбінованого препарату «Лактіале Малюк Формула» в комплексній терапії кишкової патології у дітей раннього віку сприяє значному покращанню стану локального імунного захисту. У динаміці лікування у дітей основної групи спостерігалося статистично вірогідне підвищення та нормалізація SIgA в копрофільтратах, в той час як у дітей групи порівняння цей показник, хоча і мав тенденцію до підвищення, наприкінці лікування не досягав рівня показників у здорових дітей ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Клінічні спостереження за дітьми в динаміці лікування показали швидке зменшення або зникнення патологічних симптомів з боку ШКТ та тривалий клінічний ефект. Так, на 6–8 добу лікування у 15 (37,5%) дітей була відмічена нормалізація частоти випорожнень; батьки 17 (42,5%) дітей відмітили покращення консистенції та характеру випорожнень; утруднення дефекації або біль під час неї зникли у 7 (17,5%) дітей; метеоризм та посилена флуктуація зникли на 5–7 добу у 17 (42,5%) дітей. Після закінчення курсу лікування у 28 (70%) дітей основної групи частота та характер випорожнень відповідали нормальним показникам (табл.).

Клінічне обстеження через два місяці після закінчення курсу «Лактіале Малюк Формула» показало, що 90,0% дітей основної групи на момент огляду не мали скарг з боку ШКТ, і тільки у 10% дітей відмічено епізоди кишкових розладів або загострення основного захворювання. У групі порівняння нормалізація клінічних проявів захворювань відбулася у 65,0% дітей.

Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх (100,0%) дітей, які знаходились під спостереженням. У динаміці прийому препарату «Лактіале Малюк Формула» в жодному випадку не спостерігали будь-яких негативних впливів на загальний стан, роботу нервової, серцево-судинної та травної систем дітей. Алергічних реакцій також не відмічено.

Таким чином, використання симбіотичного комплексу (мультикомпонентного пробіотика та фруктоолігосахаридів) у складі препарату «Лактіале Малюк Формула» у дітей раннього віку, як при ФЗК, так і при органічній патології, сприяє нормалізації балансу кишкової мікробіоти, що веде до епітеліальних структур слизової кишечника, сприяє відновленню стану локальних імунних компонентів кишечника та нормалізує імунні реакції.

Головною ознакою ефективності препарату є те, що його складові синергично впливають на один із патогенетичних механізмів – дисбіотичні порушення мікрофлори кишечника, які відіграють суттєву роль у формуванні та підтримці як функціональних, так і запальних захворювань кишечника,

### Висновки

У дітей раннього віку з функціональними захворюваннями кишечника відбуваються виразні порушення стану мікробної флори кишечника поряд зі змінами захисту системи інативного імунітету, які характеризуються прозапальною спрямованістю імунних реакцій, а також зниженням локальних специфічних та неспецифічних імунних реакцій у зв'язку з недостатньою експресією основного імунного компоненту слизової кишечника SIgA та зниженням концентрації лізоциму.

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 (пребіотик) у складі препарату «Лактіале Малюк Формула» має значний синергетичний ефект і суттєву перевагу при застосуванні в лікуванні кишкової патології у дітей раннього віку.

Виявлений позитивний вплив препарату «Лактіале Малюк Формула» на темпи усунення основних проявів захворювань кишечника, динаміку нормалізації балансу мікробної флори кишечника та імунних реакцій дозволяє рекомендувати цей препарат для широкого застосування в педіатричній практиці для корекції дисбіозу кишечника у дітей раннього віку, починаючи з тримісячного віку.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее у детей / Е. М. Лукьянова, Ю. Г. Антипин, Д. С. Янковский [и др.] // Современная педиатрия. — 2009. — Т. 4, № 26. — С. 117–127
2. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora / P. V. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein [et al.] // Science. — 2005. — Vol. 308. — P. 1635–1639.
3. Guandalini S. Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children / S. Guandalini, E. Cernat, D. Moscovo // Benef. Microbes. — 2014. — Vol. 12. — P. 1–9.
4. Goodrich J. K. Human genetics shape the gut microbiome / J. K. Goodrich, J. L. Waters, A. C. Poole // Cell. — 2014. — Vol. 159, № 4. — P. 789–799.
5. 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.
6. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis / R. Tojo, A. Suarez, M.G. Clemente [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 41. — P. 15163–15176.



# МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!

## **7** КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ ЛАКТО- ТА БІФІДОБАКТЕРІЙ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ БАЛАНСУ МІКРОФЛОРИ КИШКІВНИКА

- Для зміцнення імунітету після перенесених захворювань
- Під час та після застосування антибіотиків
- При кишкових розладах
- Застосовується 1 раз на добу



7. Jirillo E. Healthy effects exerted by prebiotics, probiotics, and symbiotics with special reference to their impact on the immune system / E. Jirillo, F. Jirillo, T. Magrone // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2012. — Vol. 82, № 3. — P. 200—208.
8. Lawley T. D. Intestinal colonization resistance / T. D. Lawley, A. W. Walker // *The Journal of cells, molecules, systems and technologies. Immunology.* — 2013. — Vol. 138, № 1. — P. 1—11.
9. Mai V. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health / V. Mai, P.V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 1. — P. 81—85.
10. Metagenomics and development of the gut microbiota in infants / Y. Valles, M. J. Gosalbes, L. E. de Vries [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18, Suppl. 4. — P. 21—26.
11. 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.
12. Neu J. The developing intestinal microbiome: probiotics and prebiotics / J. Neu // *World Rev. Nutr. Diet.* — 2014. — Vol. 110. — P. 167—176.
13. Oelschlaeger T. A. Mechanisms of probiotic actions — A review / T. A. Oelschlaeger // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2010. — Vol. 300. — P. 57—62.
14. Prebiotic oligosaccharides directly modulate proinflammatory cytokine production in monocytes via activation of TLR4 / F. Capitan-Canadas, M. Ortega-Gonzalez, E Guadix [et al.] // *Mol. Nutr. Food. Res.* — 2014. — Vol. 58, № 5. — P. 1098—1110.
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. Rastall R.A. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health / R. A. Rastall, G. R. Gibson // *Curr. Opin. Biotechnol.* — 2015. — Vol. 32. — P. 42—46.
17. Sokol H. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host / H. Sokol, P. Seksik // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26, № 4. — P. 327—331.
18. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health / A. Suvorov // *Biosci. Microbiota Food Health.* — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 81—91.
19. 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.
20. The gut microbiota and its correlations with the central nervous system Disorders R. Catanzaro, M. Anzalone, F. Calabrese [et al.] // *Panminerva Med.* — 2015. — Vol. 57, № 3. — P. 127—143.
21. The Potential of Probiotics / C. R. Soccol, L.P. S. Vandenberghe, M. R. Spier [et al.] // *Food Technol. Biotechnol.* — 2010. — Vol. 48, № 4. — P. 413—434.
22. 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.
23. Kelly D. Microbiome and immunological interactions / D. Kelly, I.E. Mulder // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70, Suppl. 1. — P. 18—30

**Применение препарата «Лактиале Малыш Формула» для коррекции дисбиоза кишечника у детей раннего возраста**  
**Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко**

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

Нарушение кишечной микрофлоры на сегодня является одним из наиболее распространенных патологических состояний, особенно у детей раннего возраста, которые возникают под влиянием неблагоприятных факторов, сопровождающих различные заболевания, и характеризуется изменением состава нормальной микрофлоры. В статье приведены данные литературы, отражающие роль кишечной микрофлоры в поддержании гомеостаза организма, обеспечении нормальной физиологической функции кишечника, процессов пищеварения и метаболизма. Освещаются вопросы нарушений состава и функций кишечной микрофлоры при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и обосновывается важность коррекции микробиоценоза с применением про- и пребиотических препаратов в комплексной терапии заболеваний кишечника. Литературные данные и результаты собственных исследований эффективности препарата «Лактиале Малыш Формула», который относится к группе мультикомпонентных пробиотиков в комбинации с фруктоолигосахаридами (пребиотик), позволяют рекомендовать его к широкому применению в педиатрической практике для коррекции дисбиоза кишечника у детей раннего возраста, в том числе младенцев, начиная с трехмесячного возраста.

**Ключевые слова:** кишечная микрофлора, дисбиоз кишечника, пробиотик, пребиотик, Лактиале Малыш Формула.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):100-106; doi10.15574/SP.2015.71.100

**Usage of the preparation «Laktiale Baby Formula» for intestinal dysbiosis correction in infants**  
**R.V. Marushko, T.L. Marushko**

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev  
 Disorders of the intestinal microbiota is currently one of the most common pathological conditions, especially in infants, which arises under the influence of various unfavorable factors, accompanying various diseases and characterized by changes in the composition of normal microflora. The article presents literature data, reflecting the role of the intestinal microbiota in the maintenance of homeostasis, ensuring the normal physiological function of the bowel, digestion and metabolism. Highlights the problems of disorders in the composition and functions of the intestinal microbiota in various diseases of the gastrointestinal tract and, substantiate the importance of using pro- and prebiotic preparations in the correction of microbiocenosis in bowel diseases. The literature data and the results of own studies on the effectiveness of the drug «Laktiale Baby Formula», which refers to a group of multicomponent probiotics in combination with fructooligosaccharides (prebiotic), allow to recommend it for wide use in pediatric patients for the correction of intestinal dysbiosis in children of first year old, including babies from the age of three months.

**Key words:** intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, probiotic, prebiotic, Laktiale Baby Formula.

**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. (044) 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 21.08.2015 г.