

УДК 616.3-053.2:615.37

О.Г. Шадрин

## Пробиотическая коррекция функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.4(92):106-110; doi 10.15574/SP.2018.92.106

Проблема функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) не утрачивает актуальности. У больных ФЗ ЖКТ снижается качество жизни, уменьшаются адаптивные способности организма. Сегодня важной составляющей терапии заболеваний ЖКТ являются пробиотики. Доказана эффективность пробиотиков в профилактике острых желудочно-кишечных заболеваний, в том числе неонатального периода, антибиотикассоциированной диареи, внутрибольничных инфекций, коррекции различных функциональных расстройств пищеварительного тракта. В Украине для лечения состояний, связанных с нарушением состава микрофлоры кишечника, в том числе у новорожденных, успешно применяются пробиотики, содержащие живые лиофилизированные *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, функциональное заболевание, дети, пробиотик.

### Probiotic correction of functional diseases of the gastrointestinal tract in children

O.H. Shadrin

SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

The problem of functional diseases of the gastrointestinal tract (FD GIT) continues to be relevant. In patients with FD GIT, the quality of life and adaptive properties are reduced. To date, a hallmark of the treatment for gastrointestinal diseases is probiotics. The efficacy of probiotics in the prevention of acute gastrointestinal diseases, including using in the neonatal period, antibiotic-associated diarrhea, nosocomial infections, management of various functional disorders of the digestive tract has been proved.

In Ukraine, probiotics containing live lyophilized bacteria, namely *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, are successfully used to treat conditions associated with impaired intestinal microflora composition, including in newborns.

**Key words:** gastrointestinal tract, functional disease, children, probiotic.

### Пробіотична корекція функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей

О.Г. Шадрін

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

Проблема функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ФЗ ШКТ) не втрачає актуальності. У хворих на ФЗ ШКТ знижується якість життя, зменшуються адаптивні властивості організму. Сьогодні важливою складовою терапії захворювань ШКТ є пробіотики. Доведена ефективність пробіотиків у профілактиці гострих шлунково-кишкових захворювань, у тому числі неонатального періоду, антибіотикасоційованої діареї, внутрішньолікарняних інфекцій, корекції різних функціональних розладів травного тракту.

В Україні для лікування станів, пов'язаних з порушенням складу мікрофлори кишечника, у тому числі у новонароджених, успішно застосовуються пробіотики, що містять живі ліофілізовані *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

**Ключові слова:** шлунково-кишковий тракт, функціональне захворювання, діти, пробіотик.

Одним из ведущих механизмов влияния адекватного питания на здоровье ребенка является формирование физиологических микробиоценозов основных биотопов (кожа, ротоглотка, кишечник и др.). В настоящее время наука имеет многочисленные доказательства уникальных свойств, присущих индигенным бактериям, в первую очередь бифидофлоре и лактобациллам, заселяющим кишечник здорового человека любого возраста. Эти микроорганизмы не только составляют основную часть полостной кишечной микрофлоры, обеспечивают связи со слизистой оболочкой кишечника, но и включаются в прочную, сложную по своей морфофункциональной структуре, защитную биопленку. По мнению

исследователей, бифидо- и лактобактерии также активно участвуют в процессах пищеварения. Именно они усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, стимулируют перистальтику кишечника [2].

Качественный состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста значительно отличается от такого у детей старших возрастных групп и взрослых — общее количество интестинальных бактерий у них почти в 10 раз ниже. Наряду с этим доминирующей фракцией интестинальных бактерий этой возрастной группы являются бактерии рода *Bifidobacterium*. Количество этих бактерий значительно превышает таковое бактерий рода *Clostridium*, представителей типов

*Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые присутствуют в кишечной микробиоте взрослых. Среди других бактерий на доминирующем уровне у детей раннего возраста представлены *E.coli* и *Lactobacillus* [20].

Состав кишечного биоценоза в различные периоды жизни человека зависит от возраста, диеты, социально-экономического положения, а также применения медикаментов, в частности антибиотиков. Перечисленные факторы влияют и на двигательную активность ЖКТ. Взаимодействие между микробиотой и моторикой кишечника у ребенка имеет большое клиническое значение. Существует довольно широкий спектр клинических симптомов и патологических состояний, патогенез которых связан с нарушением кишечного биоценоза: это функциональные нарушения процессов пищеварения, затяжные, рецидивирующие или хронические диареи, пищевая аллергия, дермато-интестинальный синдром, анемия, рахит, гипотрофия и др. [3].

Особое внимание привлекает состояние микрофлоры кишечника при функциональных заболеваниях (ФЗ) ЖКТ в свете новых подходов к их патогенезу, опубликованных в Римских критериях IV (2016 г). Исходя из выводов Римского консенсуса IV, в основе развития функциональной патологии лежит так называемое расстройство «оси мозг—кишка». Различные психоэмоциональные и социальные факторы влияют на ЖКТ, в частности на его моторику, ускоряя или замедляя ее. В этих условиях нарушается реакция нервной системы на сигналы, исходящие от органов пищеварения, что приводит к неадекватному ее ответу. В последние годы доказано влияние микробиома, состояния проницаемости эпителиального барьера на дисфункцию энтеральной нервной системы и рецепторного аппарата. Кроме того, на моторику влияет чрезмерная активность микрофлоры в верхних отделах кишечника ребенка, которая обуславливает так называемый «дисбиотический метеоризм». В раннем возрасте механизмы подавления чрезмерного роста бактерий недостаточно эффективны. Микроорганизмы перерабатывают компоненты пищи в верхних отделах тонкой кишки с выделением газов, при этом в нижних отделах кишечника значительно активизируются процессы гниения и брожения, во время которых выделяется избыточное количество газов, создаются благоприятные условия для усиленного размножения патогенной микрофлоры,

подавляется перистальтика за счет действия продуктов брожения на нервные сплетения кишки, что и способствует развитию динамического метеоризма.

В педиатрии актуальность проблемы ФЗ ЖКТ не вызывает сомнения. Частота их в мире составляет от 5% до 15% общей численности детского населения. У детей, больных ФЗ ЖКТ, снижается качество жизни, уменьшаются адаптивные способности организма. В дальнейшем, нередко уже во взрослом возрасте, перенесенные в детстве ФЗ ЖКТ выступают в качестве предпосылки для возникновения органической патологии органов ЖКТ. Сегодня в проблеме ФЗ ЖКТ у детей имеют место широкое распространение диагностических ошибок, назначение избыточных клинико-инструментальных исследований, неадекватный объем терапии. Вызывает немало критики классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств. Так, функциональные расстройства (ребенок/подросток) в новых Римских критериях включают: тошноту и рвоту, абдоминальные боли (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника; абдоминальная мигрень, функциональная абдоминальная больорганонеспецифическая), расстройства дефекации. Подобная классификация не совсем отвечает классическим требованиям. В связи с этим во время последних форумов Европейского общества детской гастроэнтерологии существенное внимание уделялось необходимости создания новых универсальных классификационных критериев, пригодных для применения у детей разного возраста и одновременно близких к принципам Римского консенсуса [3].

Исходя из роли микроэкологических нарушений в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ, увеличение количества публикаций, посвященных пробиотикотерапии моторных нарушений, выглядит вполне естественным.

Пробиотические микроорганизмы прямо конкурируют с патогенной флорой за питательные вещества и сайты адгезии, вырабатывают метаболиты, подавляющие ее рост (антибиотикоподобные вещества, органические кислоты, протеазы, короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода, пироглютамат). Многие пробиотические штаммы бактерий обладают прямым антитоксическим действием и способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины пато-

генных микроорганизмов. Стимуляция иммунного ответа под действием пробиотиков проявляется повышением фагоцитарной активности и увеличением содержания IgA, Т-киллеров, концентрации интерферона, повышением выработки муцина, что приводит к снижению проницаемости слизистой оболочки. Пробиотики способны корригировать синтез противовоспалительных цитокинов.

Подавляющее большинство известных в настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов являются составляющей нормальной микрофлоры организма или присутствуют в пищевых продуктах, потребляемых уже несколькими поколениями людей по всему миру. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что применяемые пробиотики должны быть безопасными и иметь статус GRAS (Generally Recognized As Safe). Этот статус означает, что они могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности. Пищевые добавки и продукты питания, содержащие пробиотики, находятся в свободной продаже в Великобритании, в США и в некоторых странах Европы их относят к продуктам питания и диетическим добавкам, а не к лекарственным средствам. Поэтому экспертный совет ООН (FAO) рекомендует проводить подтверждение эффективности и безопасности их биологического действия в разнообразных клинических условиях во время клинического исследования. Учитывая, что бифидобактерии считаются важнейшим компонентом нормофлоры кишечника у младенцев и детей раннего возраста, патогенетически обоснованным является применение пробиотиков, в состав которых входят бифидобактерии [1].

Проведенные исследования у больных с наиболее распространенным ФЗ — синдромом раздраженного кишечника (СРК) — демонстрируют нормализацию показателей водородного теста, характеризующего избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, одновременно с уменьшением проявлений СРК. Также обнаружено с помощью манометрии снижение продолжительности III фазы мигрирующего моторного комплекса у пациентов с сочетанием синдромов избыточного бактериального роста и раздраженного кишечника [17].

Исследование влияния мультипробиотика, включающего *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, на абдоминальные симптомы, качество жизни, кишечную микробиоту и воспалительные маркеры у 86 больных с СРК выявило, что суммарный показатель патологии через 5 месяцев уменьшился на 14 пунктов (95% ДИ от -19 до -9) от исходного уровня против трех пунктов (95% ДИ от -8 до 1) с плацебо ( $P=0,0083$ ). Особенно эффективно лечение пробиотиком отразилось на купировании вздутия и болей в животе. Кроме того, в исследовании отмечена стабилизация кишечной микробиоты [11]. Ферментированный овсяный напиток с двумя выбранными штаммами *Bifidobacterium longum* (*Bifidobacterium longum*  $10^9$  КОЕ и *Bifidobacterium lactis* BB-12  $10^9$  КОЕ), принимавшийся в течение 7 месяцев пожилыми пациентами с запорами, оказался достоверно эффективнее плацебо уже через 3 месяца лечения [14]. Фекальное восстановление микробиоты отмечено у 13 из 15 добровольцев, получавших *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* и *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* (CRL-431), причем содержание BB-12 достоверно увеличивалось ( $P<0,001$ ) с увеличением дозы пробиотика. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение линейной связи консистенции фекалий (более слабый стул) с увеличением пробиотической дозы ( $P=0,018$ ) [12]. Прием *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* в течение четырех недель при запорах и дискомфорте в брюшной полости у взрослых пациентов привел к значительному учащению стула по сравнению с плацебо в течение всех недель ( $P<0,05$ ) [7]. Несколько клинических исследований продемонстрировали, что *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, как самостоятельно, так и в комбинациях с другими штаммами пробиотиков, ассоциированы с улучшением микробного пейзажа и угнетением патогенных бактерий [8].

В настоящее время доказано, что пробиотики становятся важной составляющей терапии заболеваний ЖКТ у детей. Бифидосодержащие пробиотики оказывают профилактический эффект в отношении острых желудочно-кишечных заболеваний [16]. Доказана эффективность пробиотиков в профилактике развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей. В недавно опубликованном Кокрановском систематическом обзоре проанализировано 16 исследований (3432 участни-

ка) по изучению эффективности разных пробиотических штаммов (*Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*) и их комбинаций в предупреждении развития ААД [10]. Результаты метаанализа, в который были включены 6 плацебоконтролируемых РКИ<sup>1</sup>, показали, что применение пробиотиков в сравнении с плацебо снижает риск развития ААД у детей с 28,5% до 11,9%. Отмечено снижение риска ААД в результате применения комбинации *B. lactis* и *Str. thermophilus* (ОР 0,5; 95% ДИ от 0,3 до 0,95) [17]. Одно из первых исследований по применению препаратов, содержащих культуры *Bifidobacterium lactis*, показало, что данная схема позволяет снизить интенсивность болевого синдрома/дискомфорта в 24% случаев [7]. При этом на 50% снижалась интенсивность продукции кишечных газов и выраженность флатуляции. Частота ААД в группе получавших *Bifidobacterium BB-12* составила 10,8% по сравнению с 15,6% в группе плацебо, а продолжительность диареи составила два дня, что значительно меньше ( $p=0,01$ ), чем в группе плацебо (четыре дня) [4].

В настоящее время доказана эффективность различных пробиотиков в предупреждении развития заболеваний неонатального периода: некротизирующего энтероколита, сепсиса, различных форм внутрибольничных инфекций [5,6]. Результаты РКИ, проведенного J.C. Picaud et al. (2010), продемонстрировали 30% снижение частоты развития инфекционных болезней у грудных детей, получавших с периода новорожденности смесь, содержащую фруктоолигосахариды, *Bifidobacterium longum* 10<sup>7</sup> КОЕ/гр и *Streptococcus thermophilus* 10<sup>6</sup> КОЕ/гр, в сравнении с детьми, получавшими стандартную смесь [13].

Эффективность применения пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний у младенцев продемонстрирована в рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании с длительным введением в молочную смесь комбинации штаммов, содержащей *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*. У младенцев достоверно уменьшалась длительность лихорадки, становились короче эпизоды диареи, сокращались показания к антибактериальной терапии [20]. В мультицентровом двойном слепом плацебо-

контролируемом исследовании оценивалась эффективность молочной смеси, обогащенной *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, для профилактики диареи у 90 детей раннего возраста (младше 8 месяцев). Количество дней диарей достоверно уменьшилось в группе *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* по сравнению с группой плацебо, что подтверждает позитивный эффект *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* в профилактике диареи у детей раннего возраста [4].

В Украине успешно применяются разрешенные с рождения пробиотики Линекс Беби® и Линекс® Детские капли, содержащие живые лиофилизированные *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*. Пробиотик обладает высоким профилем безопасности (имеет статус GRAS), предназначен специально для детей первых лет жизни для поддержки и восстановления физиологического баланса микрофлоры, нарушения которого проявляется коликами, метеоризмом и другими расстройствами ЖКТ. Лекарственный препарат, содержащий лиофилизированный порошок бифидобактерий *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*; 1 пакет (1,5 г) порошка для оральной суспензии 10<sup>9</sup> КОЕ *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*.

Линекс Беби® и Линекс® Детские капли — пробиотики, которые рекомендуются для лечения состояний, связанных с нарушением состава микрофлоры кишечника, таких как ААД, острые кишечные инфекции, атопический дерматит (в комплексной терапии), иммунные нарушения и др. Курс приема пробиотиков составляет 14–30 дней, а в случае приема антибиотиков рекомендован с первого дня приема антибиотика. Регулярный прием пробиотиков Линекс Беби® и Линекс® Детские капли, содержащих *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, представители которых находятся в грудном молоке матери, способствует формированию постоянной микрофлоры кишечника ребенка, обеспечивает естественное восстановление микрофлоры после ААД, инфекций различного генеза, запоров, а также профилактику функциональных расстройств ЖКТ у ребенка. Безопасность и удобство применения детских форм Линекс Беби® и Линекс® Детские капли позволяют использовать данные пробиотики у младенцев.

4-40-ЛИН-ОТС-0817

<sup>1</sup>Рандомизированное контролируемое испытание

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева ИВ. (2011). Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 в педиатрической практике. Вопросы современной педиатрии. 10; 1: 50—57.
2. Шадрин ОГ, Мисник ВП, Пономарева ИГ, Клименко ЛА. (2014). К вопросу формирования зубиоза кишечника при искусственном вскармливании детей грудного возраста. Дитячий лікар. 1 (30): 31—34.
3. Шадрин ОГ, Платонова ОМ. (2014, июль/август). Особливості клінічного перебігу функціональних захворювань кишечника у дітей шкільного віку. Міжнародний журнал педиатрії, акушерства і гінекології. 1 : 65.
4. Chatterjee et al. (2013). Randomised Placebo-controlled Double Blind Multicentric Trial on Efficacy and Safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5® and *Bifidobacterium* BB-12® for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea. JAPI. 61:708—712.
5. Dani C, Biadaioli R, Bertini G. et al. (2002). Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. Biol Neonate. 82; 2 : 103—108.
6. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. (2010). Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Pediatrics. 125: 921—930.
7. Dorte Eskesen et al. (2015). Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12 on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. British Journal of Nutrition. 114 : 1638—1646.
8. El-Salhy M, Ostgaard H, Gundersen D et al. (2012). The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review). Int J Mol Med. 29; 5 : 723—731.
9. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. (2009). Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. Cochrane Database Syst. Rev. 1: CD003019.
10. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO. (2011). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst. Rev. 9; 11.
11. Kajander et al. (2008). Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. Aliment. Pharmacol. Ther. 27:48—57.
12. Larsen et al. (2006). Dose-response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* CRL-341 in healthy young adults. Eur J Clin Nutr. 60(11):1284—1293.
13. Picaud JC, Chapalain V, Paineau D et al. (2010). Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study. Acta Paediatr. 99 : 1695—1700.
14. Pitkala et al. (2007). Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. J Nutr Health Aging. 11: 305—311.
15. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. (2009). Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 101: 1722—1726.
16. Saavedra JM. (2001). Clinical applications of probiotic agents. Am J Clin Nutr. 73; 6: 1147—1151.
17. Savino F, Pelle E, Palumeri E et al. (2007). *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study. Pediatrics. 119 : 124—130.
18. Szajewska H, Mrukowicz JZ (2001). Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 33; 2: 17—25.
19. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. Mikkel Jungersen, Anette Wind, Eric Johansen, Jeffrey E. Christensen, Birgitte Stuer-Lauridsen, Dorte Eskesen. Microorganisms. 2014 Jun; 2(2): 92—110.
20. Valles Y, Gosalbes MJ, de Vries LE et al. (2012). Metagenomics and development of the gut microbiota in infants. Clin Microbiol Infect. 18; 4 : 21—26.
21. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. (2005). Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. Pediatrics. 15; 1 : 5—921.
22. Wildt et al. (2006). Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. Inflamm. Bowel Dis. 12: 395—401.

## Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадьевич** — д.мед.н., проф., руководитель отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Статья поступила в редакцию 10.01.2018 г.