

Сучасний погляд на медикаментозну корекцію функціональних запорів у дітей



Автори: Дудник В.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.

Пирогова, м. Вінниця, Україна

Рубрики: Педіатрія/Неонатологія

Разделы: Клинические исследования

Версия для печати

Резюме

Мета: оцінити терапевтичну ефективність застосування *L.rhamnosus GG* у пацієнтів із функціональними запорами. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилося 58 дітей зі встановленим діагнозом функціонального запору, які перебували на стаціонарному й амбулаторному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні, віком 3–8 років. Пацієнти були розподілені на дві групи, в основній окрім модифікації способу харчування застосовували добавку Актив Флора бебі. Вибірки були порівнянними й репрезентативними. **Результати.** Використання *Lactobacillus rhamnosus GG* у пацієнтів із функціональним запором позитивно впливає на динаміку клінічних симптомів, характер випорожнень. Проведене спостереження дозволило встановити позитивний вплив *Lactobacillus rhamnosus GG* на стан кишкової мікрофлори за рахунок збільшення вмісту лактобактерій, тенденції до збільшення кількості біфідобактерій і зниження кількості дріжджоподібних грибів. **Висновки.** Проведено об'єктивну оцінку здатності добавки Актив Флора бебі, що містить *Lactobacillus rhamnosus GG*, позитивно впливати на пацієнтів із функціональним запором, підтверджено літературні дані щодо дії вказаного штаму мікроорганізмів на стан кишкової мікрофлори, активність клінічних проявів у дітей із функціональними розладами травлення.

Цель: оценить терапевтическую эффективность применения *L.rhamnosus GG* у пациентов с функциональным запором. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 58 детей с установленным диагнозом функционального запора, которые пребывали на стационарном и амбулаторном лечении в Винницкой областной детской больнице, в возрасте 3–8 лет. Пациенты были разделены на 2 группы, в основной помимо модификации диетического питания применяли добавку Актив Флора беби. Выборки были сравними и репрезентативны. **Результаты.** Применение *Lactobacillus rhamnosus GG* у пациентов с функциональным запором позитивно влияет на динамику клинических симптомов, характер стула. Проведенное наблюдение позволило установить позитивное влияние *Lactobacillus rhamnosus GG* на состояние кишечной микрофлоры за счет увеличения содержания лактобактерий, тенденции к увеличению количества бифидобактерий и снижению дрожжевых грибов. **Выводы.** Проведенная объективная оценка способности добавки Актив Флора беби, которая содержит *Lactobacillus rhamnosus GG*, позитивно влиять на состояние пациентов с функциональным запором, что подтверждает литературные данные касательно действия указанного штамма микроорганизмов на состояние кишечной микрофлоры, активность клинических проявлений у пациентов с ФРП.

Background. The purpose was to evaluate therapeutic efficacy of *L.rhamnosus GG* in patients with functional constipations. **Materials and methods.** We examined 58 children aged 3–8 years with established diagnosis of functional constipation who underwent in- or outpatient treatment in Vinnytsia Regional Children's Hospital. All the patients were divided into two groups, and the main group except dietary modification was recommended to use Active Flora baby supplement. Both groups were statistically comparable. **Results.** Using *Lactobacillus rhamnosus GG* in patients with functional constipation positively influences the clinical features of the condition. We found out that *Lactobacillus rhamnosus GG* has a positive impact on intestinal microflora with typical enrichment of lacto- and bifidobacteria amount, and decreasing of *Candida*. **Conclusions.** Objective evaluation of Active Flora baby supplement with *Lactobacillus rhamnosus GG* demonstrated positive effect in patients with functional constipation, confirmed literature data concerning the influence of these microorganisms on intestinal microflora, severity of clinical symptoms in children with functional digestive disorders.

Ключевые слова

функціональний запор; діти; *Lactobacillus rhamnosus GG*
функциональный запор; дети; *Lactobacillus rhamnosus GG*
functional constipation; children; *Lactobacillus rhamnosus GG*

ВСТУП

Академічні знання щодо функціональних розладів травлення (ФРТ) на сьогодні є досить ґрунтовними завдяки повній трансформації уявлень про природу даних процесів упродовж останніх десятиріч. Наприкінці 80-х років лідерами гастроентерологічної асоціації був створений Римський фонд, що поставив за мету докорінно переглянути патофізіологічні механізми, які лежать в основі ФРТ, розробити й запровадити класифікаційні категорії й алгоритми. З метою уточнення принципів діагностики ФРТ послідовно були оприлюднені чотири версії Римських критеріїв. Уже при розробці Римських критеріїв III використовували принципи виключно доказової медицини, що зробило їх основоположним керівництвом для роботи клініцистів і дослідників усього світу [1, 3].

З позицій сучасної доказової медицини ФРТ є нічим іншим, як стійким комплексом гастроінтестинальних симптомів, що виникають у зв'язку з порушенням моторики, вісцеральної гіперчутливості, змінами стану мукозального імунітету й запальної відповіді в результаті порушення складу мікробіоти й змін регуляції осі «кишечник — мозок». Термін «кишково-мозкова вісь» (gut-brain axis) відносно молодий, виникнення його пов'язане з масштабними дослідженнями взаємозв'язків між головним мозком і кишечником, що встановлюють складну комунікативну систему, яка не лише підтримує гомеостаз шлунково-кишкового тракту, але й здатна впливати на когнітивні здібності дитини. Останніми роками провідні західноєвропейські й американські фахівці демонструють результати досліджень, що свідчать про негативний вплив тривалого перебігу ФРТ на формування структурних змін в органах травної системи, у цілому на стан здоров'я дитини [2, 4].

ФРТ посідають особливе місце в структурі патології дитячого віку, що обумовлено морфофункціональною незрілістю кишечника, поширеністю штучного вигодовування, стресами, пов'язаними з уведенням прикорму чи нових продуктів до харчового раціону дитини, виробленням туалетних навиків, відвідуванням дитячого садочка й школи. На особливу увагу заслуговує стиль життя сучасної дитини: через надмірний темп, навантаження й рівень зайнятості в школі й секціях не завжди достатньо часу для пасажу вмісту кишечника. Згідно з останніми статистичними даними Європейської асоціації дитячих гастроентерологів, від запорів страждає понад 25 % дітей [3].

Функціональний запор розглядається як порушення функції кишечника у вигляді хронічної затримки випорожнень понад 36 год зі збільшенням інтервалів між актами дефекації, її утрудненням, що може супроводжуватись відчуттям неповного спорожнення кишечника, відходження малої кількості калу підвищеної щільності. З медичного погляду нерегулярне спорожнення кишечника при хронічних запорах призводить до хронічної інтоксикації й сенсibiliзації. Із соціального — така дитина знервована, не зосереджена, з елементами поведінкових порушень, обумовлених відчуттями фізичного дискомфорту. На думку V. Loening-Baucke, ефективність лікування хронічного запору і прогноз покращуються при його початку ще в ранньому віці [4, 5].

Для розробки й реалізації ефективної корекції ФРТ слід глибоко розуміти патогенетичні механізми, що лежать в основі порушень комунікації по осі «кишечник — мозок». На сьогодні існує низка як експериментальних, так і клінічних досліджень, що демонструють винятковий вплив кишкової мікробіоти: як локально — на клітини кишечника й ентеральної нервової системи, так і в цілому — на центральну нервову систему через нейроендокринні й метаболічні шляхи. Взаємодія мікробіоти й кишково-мозкової осі може бути реалізована шляхом вивільнення біологічно активних пептидів з ентероендокринних клітин, що знаходяться в кишкових криптах. Зміна складу кишкової мікробіоти впливає також і на продукцію гормонів і гормоноподібних речовин, а саме глюкагоноподібного пептиду 1, греліну й лептину, галаніну. Іншим механізмом впливу й взаємодії є низькомолекулярні метаболіти кишкових бактерій, що вивільняють коротколанцюгові жирні кислоти. Стан кишкової мікрофлори особливо важливий у випадку проблем, пов'язаних із порушенням моторики товстого кишечника. У дослідженнях продемонстровано, що мікроорганізми, які колонізують товстий кишечник, шляхом індукції запалення низької активності визначають поріг чутливості рецепторів і, як наслідок, характер кишкової моторики. Разом з тим існує зворотний зв'язок: із порушенням моторики якісно змінюється кишковий мікробіоценоз [6].

З огляду на роль порушень стану кишкової мікробіоти в патогенезі ФРТ одним з основних принципів запобігання ФРТ й корекції станів у дітей є адекватне збалансоване функціональне харчування з адекватним вмістом пробіотичних штамів мікроорганізмів. У педіатричній практиці з метою підтримання оптимального

мікробіоценозу кишечника найчастіше використовують кілька пробіотичних бактерій: *Bifidobacterium lactis* –BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lactobacillus reuteri* й *Lactobacillus acidophilus* LA-5. Проте найбільш дослідженим, апробованим і науково обґрунтованим пробіотичним штамом є *Lactobacillus rhamnosus* GG [2, 7].

LGG була протестована в численних клінічних дослідженнях у широкій віковій вибірці — від передчасно народжених дітей до осіб похилого віку — у дозах до 100 млрд КУО/д. Станом на березень 2018 р. *Lactobacillus rhamnosus* GG була описана в близько 800 наукових публікаціях світового рівня, тестована в більше ніж 260 клінічних дослідженнях на людях, а її безпечність визнана американським статусом GRAS і європейським дипломом QPS [6, 7].

Результати клінічних досліджень, а також численних досліджень *in vitro* демонструють здатність *L.rhamnosus* GG продукувати специфічні протеїни, що впливають на цілісність клітин слизової оболонки, швидкість їх апоптозу й проліферації. LGG розпізнає TLR2 і викликає каскад імунологічних процесів у клітинах кишкового епітелію й антигенпрезентуючих клітинах. Неметильовані олігонуклеотиди, що вивільняються у випадку деградації й розпаду бактеріальної клітини, по суті, є агоністами ендосомальних рецепторів TLR9, які стимулюють сигнальний каскад через транскрипційний фактор NF-κB, який, як відомо, призводить до активної експресії цілої низки цитокінів. Останні метааналізи продемонстрували, що лікування ФПТ із застосуванням LGG може зменшувати частоту й інтенсивність болю в животі, розладів випорожнень, особливо серед пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, функціональними запорами. Метааналіз результатів 19 рандомізованих клінічних досліджень, що включав понад 1600 пацієнтів із ФПТ, продемонстрував ефективність застосування LGG, а ступінь доказовості 1а беззаперечно дозволяє широко використовувати його в педіатричній практиці [7, 8].

Метою нашого дослідження було оцінити терапевтичну ефективність застосування *L. rhamnosus* GG у пацієнтів із функціональними запорами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі дослідження під нашим спостереженням було 58 дітей зі встановленим діагнозом функціонального запору, що перебували на стаціонарному й амбулаторному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. З огляду на принципи дослідження методом випадкової вибірки пацієнти були розподілені на дві групи. Серед відібраних дітей хлопчики й дівчатка становили 54 і 46 % відповідно, вони були розподілені рівномірно між двома групами. Переважна більшість дітей (65,5 %) були віком 3–6 років, 13,8 % — 6–7 років і 10,2 % — 7–8 років.

До основної групи були включені 32 дитини віком 3–8 років, які одержали рекомендації щодо раціонального дієтичного харчування і додатково приймали *L.rhamnosus* GG. Як лікарська форма *L.rhamnosus* GG нами був обраний засіб Актив Флора бебі як такий, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG в оптимальному співвідношенні, до того ж не містить алергенів, зокрема білка коров'ячого молока, похідних продуктів, у тому числі лактози й сахарози, що не рекомендовані пацієнтам із хронічними запорами. Також засіб не містить глютену, дозволений у пацієнтів раннього віку, що значно розширює спектр його терапевтичного застосування. Крім того, форма випуску засобу — у краплях для однократного їх застосування впродовж доби робить його оптимальним щодо режиму дня дитини. Отже, дітям основної групи Актив Флора бебі призначали по 6 крапель на добу, під час звичного прийому їжі.

Для оцінки клінічної ефективності застосування вказаного штаму мікроорганізмів була сформована група порівняння з 26 дітей, яким дали рекомендації щодо адекватного харчування, а також радили приймати кисломолочні продукти, проте не підсилювали схему застосуванням *Lactobacillus rhamnosus* GG. Подібне зіставлення двох клінічно схожих вибірок, що отримують або не отримують *Lactobacillus rhamnosus* GG, дозволяє оцінити результат дії саме пробіотичного штаму.

Окрім клінічного спостереження всім дітям обох груп було виконано лабораторне обстеження (бактеріологічний аналіз кишкової мікрофлори) до початку прийому *Lactobacillus rhamnosus* GG і після закінчення періоду спостереження, що становив 21 день. Підсумкове бактеріологічне дослідження було виконано 75 % пацієнтів основної групи й 69 % дітей групи порівняння. Батькам усіх обстежених дітей були надані рекомендації щодо модифікації способу життя й активності дітей, дотримання режиму дня, харчування, а також санітарно-гігієнічні рекомендації. Окрім вищенаведеного діти основної групи впродовж 21 дня отримували Актив Флора бебі один раз на добу. Серед дітей основної групи 5 розпочали отримувати засіб ще в умовах стаціонару Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, решта — на амбулаторному етапі.

Критеріями порівняльної ефективності лікувально-гігієнічних заходів серед дітей обох груп були суб'єктивна оцінка переносимості добавки Актив Флора бебі на фоні модифікованого режиму харчування дітей, частота випорожнень кишечника, консистенція випорожнень, наявність або відсутність будь-яких проявів абдомінального синдрому (біль, здуття, нудота) і стан мікрофлори товстого кишечника.

До початку динамічного спостереження в батьків була отримана інформована згода на участь дитини в спостереженні й статистичну обробку отриманої інформації без права розголошення персональних даних. Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом для всіх, хто брав у ньому участь.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики й клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica 7 StatSoft Inc. і Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за пацієнтами обох груп продемонструвало відсутність проявів непереносимості чи харчової алергії у відповідь як на зміну режиму харчування, так і на добавку Актив Флора бебі серед дітей основної групи.

До початку періоду спостереження серед усіх пацієнтів основної групи частота акту дефекації була меншою за 1 раз на добу, а у 28 % дітей — меншою за 1 раз на 48 год. Серед пацієнтів групи порівняння в переважній більшості (88 %) дефекація була рідше ніж 1 раз на добу. Після 21-денного періоду прийому добавки *Lactobacillus rhamnosus* GG у 84 % пацієнтів основної групи вдалось досягнути нормалізації дефекації до 1 разу на добу, у 6 % пацієнтів спостерігалась попередня тенденція щодо частоти вивільнення товстого кишечника — рідше від 1 разу на добу. Отже, добавку можна розцінити як ефективну у 27 із 32 дітей (84 %). До початку модифікуючої дієти у 22 з 26 дітей групи порівняння мала місце затримка акту дефекації менше ніж 1 раз на добу. Через 21 день спостереження в 16 (61,5 %) дітей спостерігалась аналогічна тенденція щодо дефекації рідше від 1 разу на добу. Отже, ефективність дієтичного харчування без додавання пробіотичного штаму становила 30,7 %, що вірогідно нижче за показники, отримані в дітей основної групи.

Окрім загального впливу на частоту актів дефекації нами були враховані й зміни консистенції випорожнень, що є суттєвою ознакою функціонального запору. Так, до початку періоду спостереження у 23 (71,8 %) пацієнтів основної групи консистенція випорожнень була щільною чи твердою, акт дефекації викликав виражений дискомфорт і спричиняв поведінку уникання туалету. Уже за 10 днів прийому *Lactobacillus rhamnosus* GG у 7 (21,8 %) дітей основної групи консистенція випорожнень нормалізувалась і набула звичайного оформленого вигляду. Зі збільшенням тривалості прийому *Lactobacillus rhamnosus* GG кількість пацієнтів з оформленими випорожненнями зростала й наприкінці періоду спостереження становила 21 із 32 (65,6 %) дітей. У дітей, які не отримували пробіотичну добавку, консистенція випорожнень так само змінювалась за весь період спостереження, проте аналогічно до показника частоти дефекацій нормалізувалась у 10 з 19 (52,6 %) дітей.

Застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG у раціоні харчування дітей із функціональним запором привело до позитивних змін не лише частоти й консистенції випорожнень, але й інших абдомінальних симптомів (табл. 1).

Отже, результати клінічного спостереження за дітьми основної групи й групи порівняння продемонстрували, що використання *Lactobacillus rhamnosus* GG у пацієнтів із функціональним запором позитивно впливає на динаміку клінічних симптомів, характер випорожнень.

Дослідження стану кишкового мікробіоценозу продемонструвало, що в усіх пацієнтів із функціональними запорами спостерігаються дисбіотичні порушення різного ступеня тяжкості, які проявляються зниженим вмістом лактобактерій, біфідобактерій зі збільшенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема гемолізуючої кишкової палички, стафілококів (табл. 2).

Таблиця 1. Динаміка клінічних проявів серед обстежених дітей, n (%)

Клінічний симптом	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 26)
Абдомінальний біль: — зник за 5 днів — зник за 10 днів — зберігався до кінця спостереження	21 (65,60 ± 4,11) 6 (28,50 ± 2,13) 12 (57,10 ± 3,76) 3 (14,30 ± 1,84)	18 (69,20 ± 4,13) 2 (11,10 ± 1,76) 10 (55,50 ± 3,68) 6 (23,10 ± 2,24)
Здуття живота: — зникло за 5 днів — зникло за 10 днів — зберігалось до кінця спостереження	26 (81,20 ± 4,36) 10 (38,40 ± 2,79) 13 (50,00 ± 3,28) 3 (11,50 ± 1,68)	21 (80,70 ± 4,29) 4 (19,00 ± 2,11) 11 (52,4 ± 3,3) 6 (28,60 ± 2,19)
Дискомфорт і бурчання в животі: — зникли за 5 днів — зникли за 10 днів — зберігалися до кінця спостереження	19 (59,40 ± 3,84) 4 (21,00 ± 2,12) 13 (68,40 ± 3,61) 2 (10,50 ± 1,48)	16 (61,50 ± 4,06) 2 (12,50 ± 2,03) 9 (56,20 ± 3,25) 5 (31,20 ± 2,43)

Таблиця 2. Показники складу мікрофлори кишечника (кількість мікроорганізмів*) на фоні прийому добавки Актив Флора бебі

Вид мікроорганізму	Основна група (n = 32)		Група порівняння (n = 26)	
	Початок спостереження	Через 21 день	Початок спостереження	Через 21 день
Лактобактерії	6,31 ± 0,44	7,84 ± 0,39**	6,45 ± 0,41	6,92 ± 0,40
Біфідобактерії	8,12 ± 0,26	9,55 ± 0,22**	8,34 ± 0,32	9,06 ± 0,39
<i>E.coli</i>	7,11 ± 0,18	8,03 ± 0,24	7,19 ± 0,23	7,23 ± 0,23
<i>E.coli</i> ферментативно неповноцінна	5,97 ± 0,15	6,01 ± 0,21	6,02 ± 0,22	7,12 ± 0,34
Умовно-патогенні ентеробактерії	5,08 ± 0,11	5,21 ± 0,13	5,11 ± 0,11	5,94 ± 0,20
Стафілококи	4,73 ± 0,08	4,87 ± 0,10	4,81 ± 0,11	5,68 ± 0,18
Дріжджоподібні гриби	4,24 ± 0,08	4,01 ± 0,07	4,26 ± 0,10	4,89 ± 0,13

Примітки: * — Ig КУО/г сирової маси фекалій; ** — $p < 0,05$, різниця вірогідна.

Включення *Lactobacillus rhamnosus* GG до раціону дітей із функціональним запором сприяло покращенню стану мікрофлори кишечника, зокрема, збільшувалась кількість лактобактерій, відслідковувалась чітка тенденція до зростання вмісту біфідобактерій, нормальної кишкової палички, а також до зменшення вмісту дріжджоподібних грибів. У дітей групи порівняння на фоні відкорегованого харчування без пробіотичної добавки вміст мікроорганізмів факультативної кишкової флори залишався практично незмінним. Проте спостерігалась тенденція до зростання кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема стафілококів, зміненої кишкової палички. Такі зміни можуть бути обумовлені низькою антагоністичною активністю мікроорганізмів, що містяться в звичайних продуктах харчування кисломолочного походження, якими рекомендували збагачувати діету пацієнтів групи порівняння. Щодо дріжджоподібних грибів, то серед пацієнтів групи порівняння їх вміст залишався незмінним упродовж усього періоду спостереження. Проведене спостереження дозволило встановити позитивний вплив добавки, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG, на стан кишкової мікрофлори. Такий позитивний вплив реалізований за рахунок збільшення вмісту лактобактерій, тенденції до збільшення кількості біфідобактерій і зниження кількості дріжджоподібних грибів. За даними нашого спостереження, дотримання режиму дієтичного харчування не дозволяє досягнути подібних змін.

ВИСНОВКИ

- Проведена нами об'єктивна оцінка здатності добавки Актив Флора бебі, що збагачена *Lactobacillus rhamnosus* GG, позитивно впливати на пацієнтів із функціональним запором підтвердила літературні дані щодо дії вказаного штаму мікроорганізмів на стан кишкової мікрофлори, активність клінічних проявів у дітей із ФРТ.
- Отримані дані про відсутність позитивної динаміки в дітей, які не отримували пробіотичну добавку, дозволяють вважати, що необхідний ефект, а саме нормалізація стану кишкової мікробіоти, покращення

клінічного перебігу процесу, досягається саме завдяки вмісту *Lactobacillus rhamnosus* GG, а не нормалізації режиму харчування, дотримання певного типу дієти в пацієнтів із функціональним запором.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN // *JPGN*. — 2014. — 58. — 258-274.
2. Blagden S., Kingstone T., Soundy A., Lee R., Singh S., Roberts L. A Comparative Study of Quality of Life in Persons With Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterol. Nurs.* — 2015 Jul-Aug. — 38(4). — 268-78.
3. Mueller-Lissner S.A., Wald A. Constipation in adults // *BMJ Clin. Evid.* — 2010 Jul 5. — 2010. — pii: 0413.
4. Manzoni P., Lista G., Gallo E., Marangione P., Priolo C., Fontana P., Guardione R., Farina D. Routine *Lactobacillus rhamnosus* GG administration in VLBW infants: a retrospective, 6-year cohort study // *Early Human Development*. — 2011. — 87(Suppl. 1). — 35-38.
5. Claes I.J., Schoofs G., Regulski K. et al. Genetic and Biochemical Characterization of the Cell Wall Hydrolase Activity of the Major Secreted Protein of *Lactobacillus rhamnosus* GG // *PLoS One*. — 2012. — 7. — e31588.
6. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota // *Immunity*. — 2017. — 46(4). — 562-576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
7. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. — 2002. — <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>.
8. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebio-tics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol.* — 2011. — 52(2). — 238-250.