

Е.Р. Мескина, Е.В. Трофименко

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Эффективность пребиотической дозы лактулозы в составе функционального питания детей первого года жизни с энтероколитом и дисбиозом кишечника

Контактная информация:

Мескина Елена Руслановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник детского инфекционного отделения Московского областного НИИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: (499) 269-24-10, e-mail: meskinaelena@rambler.ru

Статья поступила: 05.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

В статье приводятся данные, полученные в ходе клинического исследования, позволяющие сделать вывод о различных по клинической направленности эффектах лактулозы, что обусловлено особенностями влияния разных доз. Показано, что использование пребиотической дозы лактулозы (молочная смесь «Бифидус 1, 2») улучшает состояние микрофлоры кишечника, способствует повышению результативности общепринятого лечения и снижает вероятность неблагоприятного течения реабилитационного периода у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника.

Ключевые слова: дети первого года жизни, инфекционный энтероколит, микрофлора кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, лактулоза.

По современным представлениям функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у младенцев, возникающие вскоре после рождения (колики, запор, склонность к жидкому стулу), обусловлены, прежде всего, нарушением моторной функции кишечника в результате незрелости систем ребенка (в том числе иннервации кишечника) из-за внутриутробной гипоксии [1–3]. Следствием ускорения эвакуации пищи является нарушение пищеварения, мальабсорбция пищевых веществ и дисбиоз кишечника [1, 4]. Литературные данные подтверждают, что поступление в кишечник избыточного количества простых сахаров (превышающего

метаболические возможности микрофлоры) способствует извращенной реакции с развитием осмотической диареи [4–6]. Как правило, эти аспекты формирования дисбиоза кишечника у детей первого года жизни учитываются недостаточно. Общепринятая практика лечения пациентов с кишечными расстройствами — проведение деконтаминационных мероприятий в отношении условно-патогенных микроорганизмов с использованием антибактериальных препаратов и специфических бактериофагов.

Собственные исследования показали, что эффективность общепринятой терапии инфекционного энтероколита

Ye.R. Meskina, Ye.V. Trofimenko

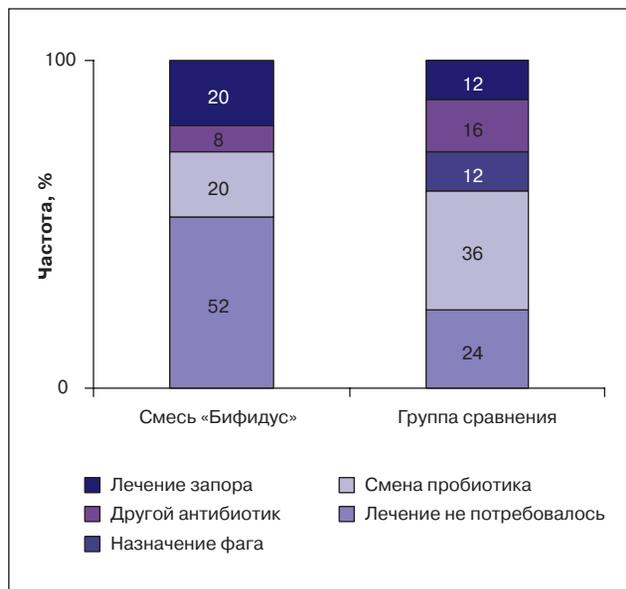
M.F. Vladimirkii Moscow regional Scientific Clinical Institute

Efficacy of prebiotic dose of lactulose in functional nutrition of infants with enterocolitis and intestinal disbiosis

The article presents a data from a clinical study describing different clinical effects of lactulose. The direction of drug's efficacy depends on different dose of lactulose. The use of prebiotic dose (milk mixture «Bifidus 1, 2») improves the state of intestinal micro flora, favors to the increase of efficacy of usually used treatment and decreases the probability of unfavorable rehabilitation period in infants with infectious enterocolitis and intestinal disbiosis.

Key words: infants, infectious enterocolitis, intestinal micro flora, short-chain fatty acids, lactulose.

Рис. 1. Назначение дополнительного лечения в стационаре и в катмнезе в течение 4–6 нед наблюдения у детей в сравниваемых группах



у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар, низкая (50–60%), тогда как мероприятия, направленные на коррекцию нарушений собственной микрофлоры, способны улучшить ее результативность [7].

Была проведена оценка эффективности молочной смеси «Бифидус», содержащей лактулозу, в питании детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, госпитализированных в стационар с диагнозом «Энтероколит инфекционной этиологии». Смесь представлена в двух вариантах: «Бифидус» 1 и 2, соответственно для детей с рождения и старше 6 мес. Смеси содержат одинаковую дозу пребиотика лактулозы — 0,9 г на 100 мл готового продукта. Смесь назначалась в суточном количестве 300–400 мл, включающем пребиотическую дозу лактулозы; ее вводили в состав питания 25 детей по общепринятым правилам в остром периоде заболевания. В дальнейшем пациенты продолжали получать смесь в течение 4–6 нед. Группу сравнения составили 25 пациентов, получавшие заменители грудного молока без пребиотических субстанций или пробиотических бактерий. Все пациенты наблюдались в катмнезе с оценкой динамики характера стула и обследовались дважды: в остром периоде болезни (в момент госпитализации в стационар) и после окончания наблюдения (через 4–6 нед). Комплекс обследования включал копроцитологическое исследование и диагностику дисбиотических нарушений толстой кишки с использованием двух методов — классического бактериологического и газожидкостной хроматографии, позволяющих определить спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в фекалиях. КЖК — показатель

ферментативной активности совокупности анаэробных и аэробных бактерий толстой кишки, позволяет оценить структуру кишечного биоценоза [8–10].

В обеих группах преобладали дети первых трех месяцев жизни (40 и 56%, соответственно) с отягощенным преморбидным состоянием (100%) и жалобами на кишечные расстройства в анамнезе (колики, жидкий, неустойчивый стул или запор — у 80 и 72% детей, соответственно). Указанные жалобы в половине наблюдений регистрировались с первых недель жизни, что не позволяло исключить наличие фоновых функциональных нарушений ЖКТ и высокую вероятность исходного дисбиоза кишечника. Проявления гемоколита регистрировались у 20 (80%) и 17 (68%) пациентов в сравниваемых группах, соответственно. Этиология энтероколита была установлена у 14 (56%) и 17 (68%) детей, в том числе сальмонеллез — в 3 (12%) и 4 (16%) случаях, соответственно. Условно-патогенные микроорганизмы в высоких концентрациях (более 6 lg КОЕ/г) были выделены из фекалий у 7 (28%) и 6 (24%) больных, что с учетом характера их стула не позволяло исключить этиологической роли в развитии инфекции. Антигены ротавирусов (методом непрямой гемагглютинации) были обнаружены в фекалиях у 8 (32%) и 11 (44%) детей сравниваемых групп. Энтеральная антибактериальная терапия (аминогликозиды или нитрофураны) была назначена 23 (92%) и 22 (88%) детям, в том числе парентеральная (цефалоспорины III поколения) — 5 (20%) и 4 (16%), соответственно. Все пациенты получали смектит диоктаэдрический и Аципол. Учитывая возраст пациентов, наблюдение в катмнезе было активным, при отсутствии или недостаточном эффекте терапии проводилась ее смена. Дополнительное лечение потребовалось 12 (48%) детям, получавшим молочную смесь с лактулозой, и 19 (76%) — в группе сравнения ($p = 0,041^*$; рис. 1).

К 10-му дню лечения ликвидация всех симптомов болезни и нормализация стула была достигнута у 21 (84%) и 13 (52%) детей ($p = 0,032$), до 21-го дня наблюдения — у 25 (100%) и 17 (68%), соответственно ($p = 0,004$). Однако средняя продолжительность диареи (с учетом данных катмнеза) у пациентов сравниваемых групп не отличалась ($8,3 \pm 3,6$ и $9,4 \pm 4,8$ дней; $p = 0,414$). При дальнейшем наблюдении (в течение 4–6 нед) у некоторых детей отмечено возобновление диареи после нормализации стула вне зависимости от программы вскармливания (рис. 2). Вместе с тем у 8 (32%) пациентов группы сравнения достичь нормализации стула за весь период наблюдения не удалось, несмотря на дополнительные деконтаминационные мероприятия.

В целом, неблагоприятное течение (возобновление диареи или отсутствие нормализации стула) позднего реабилитационного периода (4–6 нед) у детей основной группы отмечалось в 5 (20%) случаях, в группе сравнения — в 15 (60%). Таким образом, снижение абсолютного риска в результате применения смеси с лактулозой в количестве

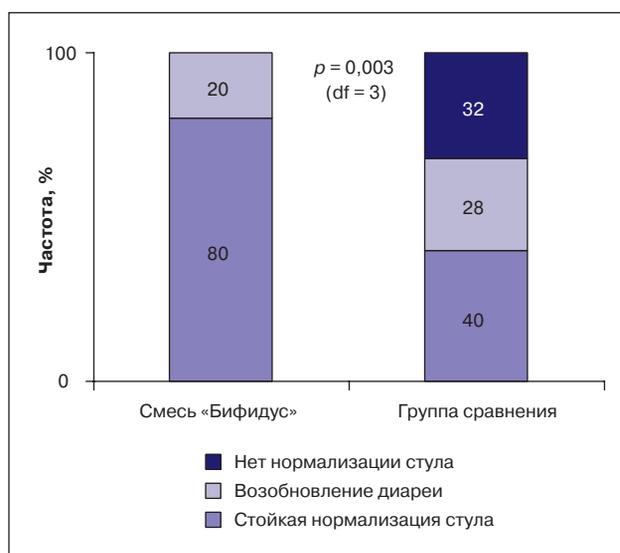
* Здесь и далее для сравнения частотных признаков использованы критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5, для сравнения количественных признаков — t -критерий Стьюдента для независимых выборок, а также t -критерий Стьюдента для зависимых переменных.

300–400 мл/сут составило 40%; число больных, которых необходимо лечить с использованием смеси в течение 4–6 нед для предотвращения одного неблагоприятного исхода (возобновление диареи или отсутствие нормализации стула), составляет от 2 до 3. Использование смеси в течение 4–6 нед позволяло предотвратить неудовлетворительное течение реабилитационного периода у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с инфекционным энтероколитом.

К моменту окончания наблюдения и повторного обследования у всех пациентов, получавших молочную смесь с лактулозой, зарегистрирован нормальный характер стула, в группе сравнения — только у 14 (56%; $p < 0,001$): при общем удовлетворительном состоянии у детей сохранялись умеренно жидкие фекалии с зеленым окрашиванием и содержанием слизи.

Дополнительное обследование показало, что минимальные нарушения характера стула в постинфекционном периоде (через 1 мес после госпитализации) у детей первого года жизни заслуживают внимания педиатра, так как при этом обнаруживаются доказательства достаточно выраженного местного воспалительного процесса и дефицита облигатных бактерий. Формирование программы питания детей с назначением смеси с лактулозой в 2 кормления позволило значительно улучшить состояние кишечника в сравнении с детьми, получавшими смеси без пребиотических компонентов. Частота обнаружения копрологических признаков местного воспалительного процесса в динамике наблюдения, которые в остром периоде болезни, естественно, обнаруживались у всех пациентов, представлена на рис. 3А. При обследовании в катамнезе у получавших апробируемую смесь лейкоциты ($p = 0,005$), воспалительный белок ($p < 0,001$) и скрытая кровь ($p < 0,001$) встречались реже, чем у пациентов группы сравнения (рис. 3Б). Указанные факты сочетались и с данными микробиологического исследования, под-

Рис. 2. Изменение характера стула в стационаре и в катамнезе в течение 4–6 нед у детей в сравниваемых группах



твердившими лучшее состояние облигатной микрофлоры (эшерихии, бифидобактерии, лактобактерии) после 4–6-недельного использования продукта с пребиотической дозой лактулозы (рис. 4А и Б).

Исследование ферментативной активности анаэробной микрофлоры методом газожидкостной хроматографии свидетельствовало о выраженном угнетении численности кишечных бактерий (и их метаболизма), так как медиана концентраций фекальных КЖК в остром периоде болезни не превышала 75% нормы [8]. Особенно низкими были концентрации масляной (медиана — 45–54% нормы) и валериановой кислот (35–45% нормы). В процессе наблюдения отмечено восстановление численности анаэробных популяций у пациентов обеих групп.

Рис. 3. Частота обнаружения копрологических признаков местного воспалительного процесса в остром периоде болезни (А) и в катамнезе (Б) у детей в сравниваемых группах

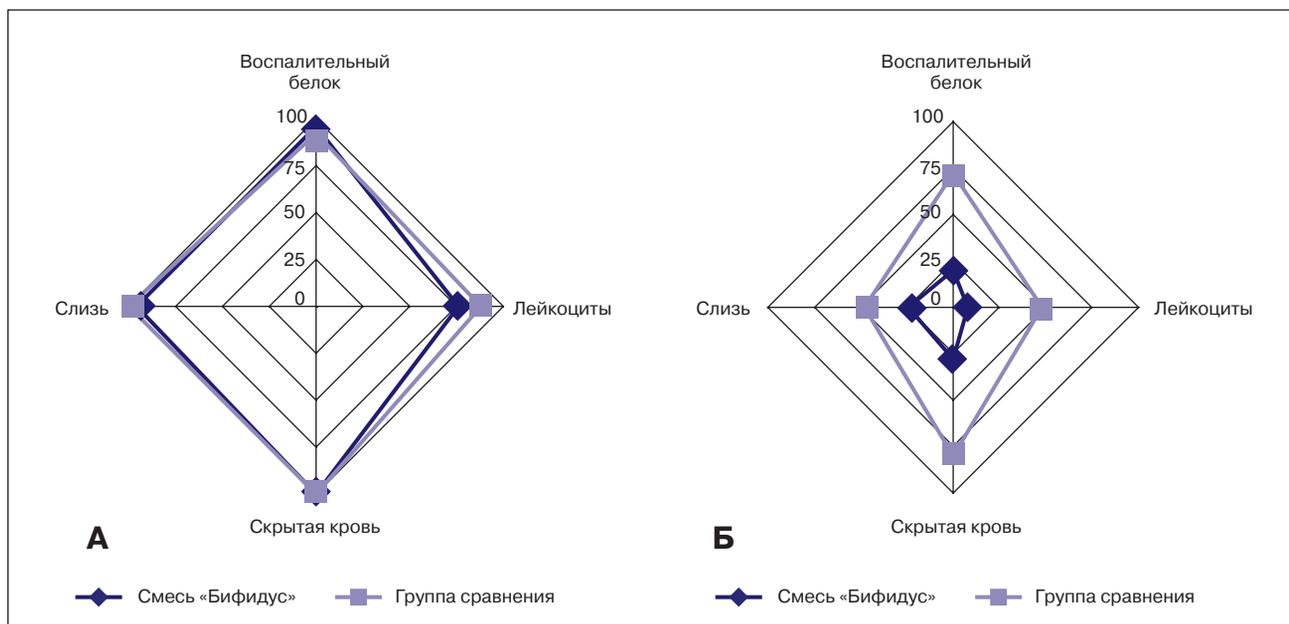
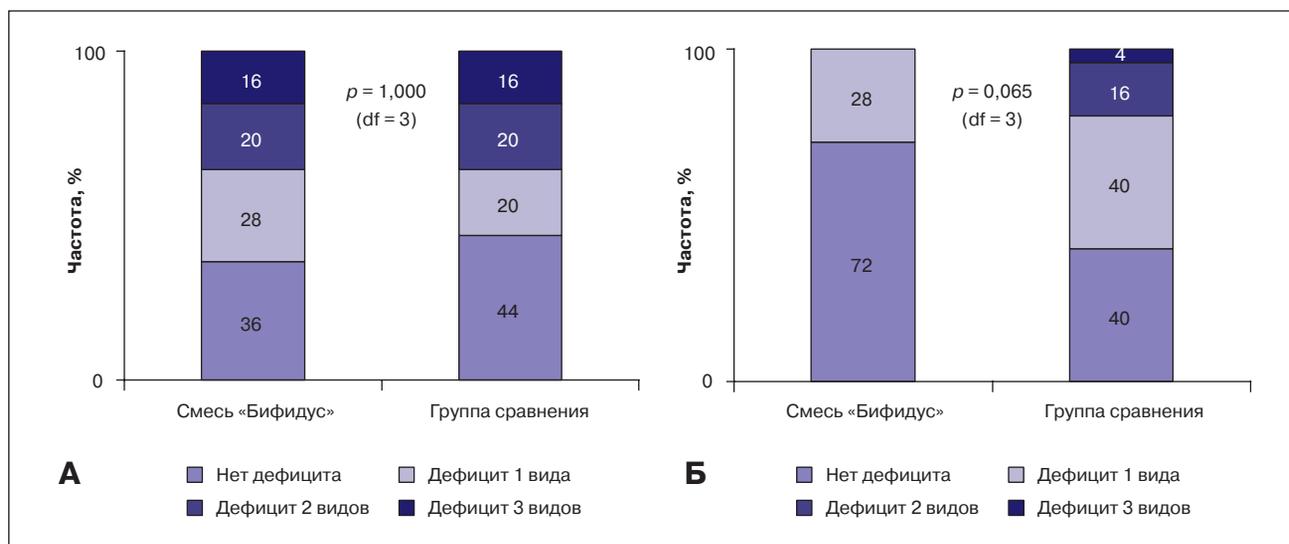


Рис. 4. Частота обнаружения изолированного или сочетанного дефицита облигатных бактерий в остром периоде болезни (А) и в катамнезе (Б) у детей в сравниваемых группах



Медиана общего уровня КЖК у получавших апробируемую смесь достигла нормы (97%), а в группе сравнения отмечено чрезмерное повышение суммарной метаболической активности микрофлоры до 133% референсных значений ($p = 0,045$).

Принципиальное отличие детей из основной группы — более высокая концентрация пропионовой кислоты (143,1 против 107,8%; $p = 0,005$) и более низкая — масляной (104,8 против 121,1%; $p = 0,068$) при обследовании в катамнезе. Литературные данные свидетельствуют, что одним из важных эффектов КЖК, в частности пропионата, является содействие абсорбции натрия и воды из кишечного содержимого и замедление перистальтики путем взаимодействия со специфическими эпителиальными рецепторами [5, 6]. Вероятно, умеренное повышение численности анаэробов, продуцирующих пропионовую кислоту, в условиях нормальной метаболической активности микрофлоры способствует нормализации перистальтики (ускоренной у детей с кишечными расстройствами) и улучшает характер стула. Признаки гиперактивации анаэробов в толстой кишке с увеличением концентрации масляной кислоты, выявленные у детей группы сравнения, — свидетельство активации других групп анаэробов. Высокие концентрации КЖК, обладающие осмотическим эффектом, и масляной кислоты, стимулирующей перистальтику, могут поддерживать диарейный синдром [5, 6, 11]. Кроме того, было обнаружено, что пребиотическая доза лактулозы способствовала снижению доли изокапроновой кислоты в сумме изокилот (с $6,0 \pm 2,3$ до $0,8 \pm 0,56\%$; $p = 0,021$), тогда как в группе сравнения ее доля в динамике наблюдения не изменилась ($8,8 \pm 3,7$ и $7,9 \pm 3,2\%$; $p = 0,856$) и в катамнезе была большей, чем в основной группе ($p = 0,036$). Последний факт заслуживает внимания, поскольку известно, что присутствие этой кислоты в спектре КЖК (в норме у детей первого года жизни практически не определяется) — неблагоприятный признак активного бактериального протеолиза с высокой вероятностью наличия токсических метаболитов [8–10].

Следует подчеркнуть отсутствие неблагоприятных эффектов применения пребиотической дозы лактулозы как у детей с гемоколитом, так и у пациентов с подтвержденной лактазной недостаточностью. Последнее является значимым фактом, так как известно, что определенные дозы лактулозы благодаря повышению осмолярности кишечного химуса являются эффективным средством коррекции моторной функции кишечника при запорах [4], а лактазная недостаточность (общее содержание углеводов в фекалиях более 0,5%) была подтверждена в половине случаев (у 44 и 48% детей в сравниваемых группах). Среднее содержание углеводов в остром периоде болезни составило $0,66 \pm 0,55$ и $0,87 \pm 0,75\%$, соответственно ($p = 0,484$), а в катамнезе — $0,23 \pm 0,23$ и $0,26 \pm 0,29\%$ ($p = 0,670$). Следовательно, и по лабораторным данным не выявлено негативного влияния пребиотической дозы лактулозы у детей с лактазной недостаточностью.

Таким образом, предпринятое исследование показало возможность успешной манипуляции дозами лактулозы для получения клинически различных эффектов. Оказалось, что использование малых доз лактулозы ускоряет восстановление характера стула и положительно влияет на функциональное состояние ЖКТ у детей с энтероколитом и дисбиозом кишечника. Естественно, использование смеси, содержащей пребиотик, гораздо удобнее для матери и ее ребенка.

В качестве тактики ведения пациентов с кишечными расстройствами, неустойчивым или преобладающим жидким стулом, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, целесообразно назначать смесь «Бифидус» 1 или 2 (в зависимости от возраста) в 2 кормления; оптимальное использование — не менее 1 мес; возможно сочетание с грудным молоком или смесью «Бэби» 1 и 2 — аналогом апробируемой смеси, но не содержащей лактулозу. Смесь «Бэби 2» включает пробиотик, поэтому при сочетанном употреблении со смесью «Бифидус 2» достигается синбиотический эффект.

У детей с функциональными запорами или склонностью к запору смесь «Бифидус» 1 или 2 может использоваться

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ В МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ SEMPER

Клинически доказано, что смеси с лактулозой Бифидус 1 и 2 увеличивают количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике, уменьшают рост грибов рода *Candida* и условно-патогенных микроорганизмов

- ✎ Нормализуют частоту и характер стула при запорах
- ✎ Формируют нормофлору при дисбиозах
- ✎ Восстанавливают микробиоценоз во время и после перенесенной острой кишечной инфекции

Установлено, что содержащийся в Бэби 2 пробиотик *Lactobacillus F19* обладает иммуномодулирующим действием, подавляет рост условно-патогенной флоры, имеет подтвержденную безопасность у детей

- ✎ Снижает риск детской экземы
- ✎ Облегчает течение инфекционных заболеваний
- ✎ Повышает поствакцинальный иммунитет

Качественная и количественная оптимизация белкового компонента улучшает усвоение смесей и уменьшает стимуляцию инсулиноподобного фактора роста у детей.

- ✎ Профилактика нарушений пищеварения
- ✎ Уменьшение риска развития ожирения



Semper

МАМЫ ДОВЕРЯЮТ, ДЕТИ ЛЮБЯТ

в полном суточном объеме. Длительность их применения ограничивается только возрастом ребенка. В случае возникновения у некоторых детей ослабляющего эффекта от полного суточного объема смеси, содержащей лактулозу, можно часть кормлений заменить на «Бэби» 1 или 2, соответственно.

Заключение

Представляется, что недостаточный эффект общепринятого лечения инфекционного энтероколита у детей грудного возраста обусловлен фоновыми функциональными нарушениями ЖКТ (в том числе из-за гипоксического поражения центральной нервной системы). Без их коррекции общепринятые меры лечения дисбиоза с использованием антибактериальных препаратов и фагов не будут достаточно эффективны. Дети первого года жизни, госпи-

тализированные в стационар с инфекционным энтероколитом, остро нуждаются в разработке программ реабилитации, направленных на коррекцию функциональных нарушений ЖКТ, следствием которых является длительный дисбиоз. Реабилитационные мероприятия должны быть последовательными и наиболее щадящими.

Проведенные исследования открывают перспективы поиска терапевтических подходов для лечения детей с длительным дисбиозом кишечника. Коррекция питания на сегодняшний день имеет статус терапевтической опции. А технологические возможности создания современных заменителей грудного молока с лечебной или функциональной направленностью выводят их на ведущие позиции в составе мероприятий, корригирующих функциональные расстройства ЖКТ у детей на смешанном или искусственном вскармливании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запруднов А. М. Моторно-эвакуаторные нарушения пищеварительного тракта и применение прокинетики в детском возрасте // Consilium medicum (Педиатрия). — 2006; 2: 73–77.
2. Canivet C., Ostergren P.O., Jakobsson I. et al. Higher risk of colic in infants of nonmanual employee mothers with a demanding work situation in pregnancy // Int. Behav. Med. — 2004; 11 (1): 37–47.
3. Sondergaard C., Skajaa E., Henriksen T.B. Fetal growth and infantile colic // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed. — 2000; 83 (1): 44–47.
4. Бельмер С. В., Ардатская М. Д., Малкоч А. В. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора // Педиатрическая фармакология. — 2009; 5: 70–75.
5. Topping D.L., Clifton P.M. Short chain fatty acid and human colonic function: role of resistant starch and nonstarch polysaccharides physiological reviews // J. Physiological Rev. — 2001; 81 (3): 1031–1063.
6. Cook S.I., Sellin J.H. Review article: Short chain fatty acids in health and disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998; 12: 499–507.
7. Мескина Е. Р. Особенности метаболической активности микрофлоры и диетологическая коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни, больных энтероколитом // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (1): 44–51.
8. Кондракова О. А., Затевалов А. М., Мазанкова Л. Н. и др. Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей: Пособие для врачей. — М.: Прототип, 2005. — 56 с.
9. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочного тракта. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 44 с.
10. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 415 с.
11. Dass N. B., John A. K., Bassil A. K. et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor // Neurogastroenterol. Motil. — 2007; 19: 66–74.



2011 г.

26–28 октября

ВОРОНЕЖ (Дворец творчества детей и молодежи, пл. Детей, 1)

31-я межрегиональная специализированная ВЫСТАВКА

Медицинские услуги; здоровое питание,

ТЕРРИТОРИЯ ЗДОРОВЬЯ
31-я межрегиональная специализированная ВЫСТАВКА
ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Медицинское оборудование и инструмент; Медицинская одежда; Фармацевтическая продукция; Расходные материалы и медицинские изделия; Медицинская и лабораторная мебель; Средства и оборудование для дезинфекции и стерилизации

ВОРОНЕЖСКИЙ СОЦИАЛЬНЫЙ ФОРУМ
Организаторы:

 Департамент здравоохранения Воронежской области
 т./ф.: (473) 251-20-12, (473) 277-48-36
 e-mail: zdrav@veta.ru
 Подробная информация на www.veta.ru

Официальные партнеры:

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н. Н. Бурденко

Поддержка:

Администрация городского округа г. Воронеж