

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКІВ В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ» (м. Київ)

***МДЛ №1 ім. акад. Б. Я. Резніка (м. Одеса)**

Дана робота є фрагментом НДР кафедри пропедевтики педіатрії ОНМедУ «Оптимізація ведення дітей з порушенням фізичного та нервово-психічного розвитку на фоні захворювань та функціональних станів» (науковий керівник – зав. кафедрою, д. мед. н., професор О. О. Старець), № держ. реєстрації 0112U008307.

Вступ. В останні роки увага багатьох дослідників прикута до проблеми оптимізації лікування синдрому подразненого кишечника (СПК). За оцінками фахівців ця патологія зустрічається у 5-7 % дітей препубертатного періоду та у 12-20 % підлітків. Ще вищою є поширеність захворювання серед дітей з хронічним абдомінальним больовим синдромом – до 55 % [2, 4, 9]. Діти з СПК мають гіршу академічну успішність, погано адаптуються у соціумі, нерідко мають відхилення у фізичному розвитку [5, 10]. Зважаючи на суттєву медико-соціальну значущість СПК та інших функціональних захворювань кишечника, удосконалення терапії цих патологічних станів є невідкладним завданням для дитячої гастроентерології.

Пробіотики або продукти, що містять живі штами нормальної мікрофлори, сьогодні широко застосовуються в клінічній практиці з метою корекції дисбалансу між показниками автохтонної, транзитної та умовно-патогенної флори кишечника [1, 11, 13, 16, 17]. Відомо, що кишкова мікрофлора відіграє важливу біологічну роль в організмі людини та об'єднана в єдиний екологічний комплекс, що виконує ряд життєво необхідних функцій. Індигенна флора забезпечує процеси відновлення слизової оболонки, відіграє значну роль в обмінних процесах, приймає участь в ферментативних реакціях, синтезує вітаміни, кислоти (молочну, оцтову, фолієву, нікотинову та ін.), перекис водню, бактеріоцини [16, 17]. Дисбіоз кишечника хоча і не є самостійним захворюванням, але має характерну клінічну картину, якій притаманні діарея або закреп, метеоризм, нудота, алергічний синдром та інше. Це обтяжує перебіг основного захворювання, сприяє його хронізації та виникненню ускладнень [1, 13].

В останні роки суттєво зросла кількість дитячого населення з мікроекологічними порушеннями різних біотопів дитини. Серед чисельних факторів, що спричиняють ці зміни є штучне вигодовування, дефекти гігієни, контамінація грудного молока

матері умовно-патогенними бактеріями (УПБ) та інфекування дитини, призначення антибактеріальних та хіміотерапевтичних препаратів. Не останню роль в цьому питанні відіграють екологічні фактори та техногенне забруднення оточуючого середовища, в тому числі і продуктів харчування. Дослідженнями, які проведені в ІПАГ доведено, що у 83 % дітей з різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (СПК, гастрит, ентероколіт, дискінезії жовчовивідної системи, гепатит, диспанкреатизм) має місце дефіцит лакто- та біфідобактерій, а також бактероїдів, пропіоновокислих бактерій, пептококів, пептострептококів та ін. Поряд з цим відзначається посилення проліферація аеробної умовно-патогенної мікрофлори [3, 12, 16]. В літературі є дані про те, що суттєве порушення колонізації кишечника кислотолюбною мікрофлорою призводить до послаблення гуморального та клітинного імунітету, факторів неспецифічної резистентності, зниженню рівня секреторного Ig A [3, 12].

У зв'язку з цим важливе практичне значення має своєчасна, цілеспрямована профілактика та лікування порушень мікробіоценозу у дітей з вищевказаними хворобами. Втім, до останнього часу залишається дискусійною проблема: чи варто застосовувати у комплексній терапії СПК мультипробіотики та еубіотики [2, 14, 15]. На думку багатьох авторів важливу роль у клінічному перебігу СПК відіграє саме стан мікробіоти кишечника. З іншого боку не можна виключити, що наявність порушень моторної та секреторної функції при СПК обумовлює розвиток дисбіозу кишечника, тобто корекція мікробіоти медикаментозними засобами може бути недоцільною [10-16].

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування мультипробіотиків у лікуванні дітей з СПК

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на базі гастроентерологічного відділення МДЛ № 1 ім акад. Б. Я. Резніка (м. Одеса) у 2010-2012 рр. Обстежено 65 дітей з верифікованим СПК у віці від 7 до 17 років, як склали основну групу. У якості контролю обстежено 25 практично здорових дітей. За гендерним та віковим складом контрольна група цілком відповідала групі дітей з СПК ($p > 0,05$). Так, середній вік обстежених дітей з СПК склав $(11,3 \pm 0,2)$

років, дітей контрольної групи – $(12,1 \pm 0,4)$ років. Як у вибірці хворих на СПК, так й у контролі переважали дівчата (відповідно, 54,1 % та 56,0 %).

Діагноз СПК встановлювався у відповідності з рекомендаціями клінічних протоколів (наказ МОЗУ № 438 від 26. 05. 2010) [7] і Римських критеріїв-III (2006 р.) [6], з виділенням чотирьох основних варіантів СПК: з переважанням закрепів (СПК-З), з переважанням діареї (СПК-Д), змішаний (mixt, СПК-М), некласифікований (альтернуючий, СПК-А). Враховувалася тривалість захворювання (не менше 6 місяців), а також наявність у хворих рецидивуючого болю в животі або дискомфорту принаймні 3 дні на місяць за останні 3 місяці, які були пов'язані зі зміною частоти дефекації або форми калових мас, а також поліпшення стану після дефекації [2, 4, 6, 9].

Для верифікації діагнозу всім дітям проводилося лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження та аналіз калу на дисбіоз, УЗД органів черевної порожнини, електроманометрію ректоанальної ділянки кишечника, ректороманоскопію (за показаннями).

Мікробіоценоз кишечника досліджувався за методикою Епштейн-Литвак Р. В. та Вільшанської Ф. Л. [7]. Кількісні показники росту бактерій перераховували в десяткові логарифми.

Ступінь дисбіозу визначали за наступною схемою [7]:

I ступінь (компенсована форма): зменшення на 1-2 порядку біфідобактерій та/чи лактобактерій, ешеріхій; можливе підвищення кількості ешеріхій.

II ступінь (субкомпенсована форма): підвищення кількості або одного представника умовно-патогенної мікрофлори до рівня 10^5 – 10^7 КУО/г, або асоціації умовно-патогенної мікрофлори до рівня 10^4 – 10^5 КУО/г.

III ступінь (декомпенсована форма): значний дефіцит біфідо- та лактобактерій, численний збільшення асоціацій умовно-патогенної мікрофлори в кількості 10^6 – 10^7 КУО/г та більш.

В подальшому основна група була рандомізовано розподілена на дві підгрупи (IA, n = 30 та IB, n = 35) в залежності від лікувальної стратегії. Зокрема, у підгрупі IA застосовували традиційну медикаментозну терапію рекомендовану чинним протоколом МОЗ України, а у підгрупі IB до складу комплексної терапії був введений мультипробіотик, що являв собою концентровану біомасу живих клітин мультикомпонентного симбіозу пробіотичних бактерій: біфідобактерій (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*), лактобактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. brevis*), молочнокислих стрептококів (*Lactococcus lactis*, *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*) та пропіоновокислих бактерій *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermanii*, з додаванням 1,5 % спиртового екстракту прополісу. Зазначений препарат призначався у дозі 1 флакон на добу на протязі 20 днів.

Критеріями ефективності та безпечності застосування мультипробіотика служили зміна апетиту, наявність та вираженість дискінетичних і диспептичних розладів (закреп, діарея, нудота, метеоризм, кишкові коліки, абдомінальні болі), наявність алергічних реакцій та загальна клінічна динаміка основного захворювання.

Статистичну обробку проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (Stat-Soft Inc., США) [8]. Рівень статистичної значущості прийнятий для $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Клінічна картина СПК у дітей основної групи була стереотипною. Діти мали скарги на рецидивуючий біль або дискомфорт у животі, які асоціювалися з порушенням частоти і консистенції стільця і купіювалися або зменшувалися після дефекації. У більшості пацієнтів визначалася патологічна частота стільця (менше 3 разів на тиждень або більше 3 разів на добу); патологічна форма фекальних мас (грудкуваті або тверді або рідкі (водянисті); напруження при дефекації; імперативні позиви або відчуття неповного випорожнення, виділення слизу і здуття. Незалежно від варіанту перебігу СПК в клінічній картині були присутні також скарги загального характеру у вигляді проявів диспептичного та астеноневротичного синдромів. Перебіг захворювання у дітей мав рецидивуючий характер.

При аналізі структури обстеженого контингенту за характером клінічних маніфестацій СПК встановлено, що найчастіше зустрічався варіант СПК-З – 58,5 % (38 дітей), дещо рідше у дітей відзначалися прояви СПК-Д – 20 % (13 дітей), СПК-М та СПК-А – у 13,8 % (9 дітей) та 7,7 % (5 дітей) відповідно. При цьому розподіл різних клінічних форм СПК у сформованих когортах для оцінки ефективності мультипробіотика виявився рівномірним, що свідчить про коректність процедури рандомізації на етапі відбору хворих до відповідних груп. Так само, не відрізнялися клінічні підгрупи й за віковим й статевим складом (рис.).

При оцінці мікробіоти встановлено наявність якісних змін мікробіоти у хворих з СПК. Найбільш постійним було відносне зниження популяції

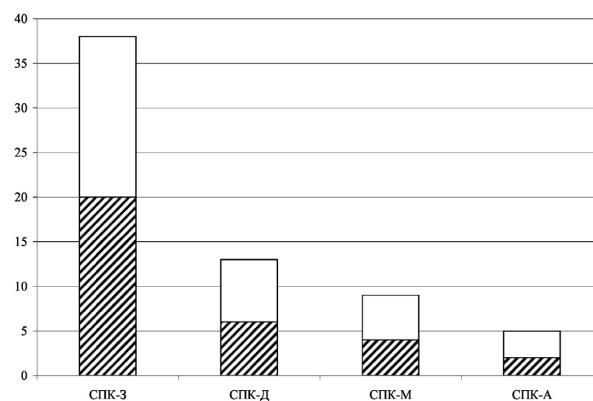


Рис. Загальна клінічна характеристика хворих на СПК.

Динаміка якісного складу мікробіоти у обстежених дітей

Показники, log	I (основна) група (n = 65)																II (контр-ольна) група (n = 25)
	СПК-З				СПК-Д				СПК-М				СПК-А				
	До ліку-вання		Після лікуван-ня		До ліку-вання		Після лікуван-ня		До ліку-вання		Після лікуван-ня		До ліку-вання		Після лікуван-ня		
	IA	IB	IA	IB	IA	IB	IA	IB	IA	IB	IA	IB	IA	IB	IA	IB	
Біфідобактерії, КУО/г	6	6	8	9	5	5	7	8	7	7	7	9	6	5	7	8	9
Лактобактерії, КУО/г	4	5	6	7	5	5	5	7	4	5	5	8	4	5	5	8	7
ЛПКП, КУО/г	5	5	7	7	6	5	5	7	5	5	7	8	6	5	7	8	8
Ентерококи, КУО/г	7	6	5	5	8	7	6	5	6	5	5	5	6	5	4	5	5
Клостридії, КУО/г	4	4	4	2	4	5	3	1	3	3	2	-	3	3	3	1	2
Candida sp., КУО/г	3	3	2	-	3	3	2	-	2	3	1	-	3	3	2	-	1

біфідобактерій (табл.). Проведені дослідження також показали, що флора фекалій відрізняється у здорових дітей та хворих з різними підтипами синдрому подразненого кишечника. Зокрема мінімальна кількість біфідобактерій (10^5 КУО/г була притаманна дітям з СПК-Д), мінімальна кількість лактобактерій – дітям з СПК-З, СПК-М та СПК-А. Зменшення кількості молочнокислих бактерій супроводжувалося зростанням кількості ентерококів, колі формних бактерій, а також представників транзитної флори. При всіх клінічних формах СПК переважав дисбіоз II ступеня (субкомпенсований).

Подальші дослідження показали, що призначення мультипробіотику суттєво покращило клінічні результати. Поряд з нормалізацією якісного складу мікробіоти кишечника (табл.) у пацієнтів значно зменшилися прояви диспепсичного синдрому. Практично у всіх дітей відзначалося поліпшення апетиту, збільшення тривалості сну, що було розцінено нами, як ознака зменшення інтоксикації, болювого синдрому, функціональних порушень та астеноневротичних реакцій.

Паралельно з нормалізацією кратності та консистенції стільця покращилися дані копрологічних досліджень (зменшилися стеато-, амілорея), що слід вважати важливим показником поліпшення кишкового травлення.

Слід підкреслити, що відмічена позитивна клінічна динаміка та нормалізація функціональних властивостей шлунково-кишкового тракту визначалась на наш погляд не тільки властивостями пробіотичної мікрофлори, що входить до складу мультипробіотику, а також тим, що в він містить

ферменти, які сприяють повнішому засвоєнню лактози та інших вуглеводів. Крім того, клінічний ефект був досягнутий при всіх формах СПК, тобто мультипробіотик значно збільшував адаптивні резерви організму та нормалізував моторну й секреторну функцію кишечника.

Цікаво, що після застосування мультипробіотику у складі комплексної терапії СПК вміст умовно-патогенної мікрофлори виявився навіть меншим ніж у контрольній групі, що на нашу думку є аргументом на користь застосування даного препарату не лише з лікувальною, але й з профілактичною метою у дітей групи ризику по виникненню функціональних захворювань ШКТ.

Висновки.

1. Застосування мультипробіотику полікомпонентного складу у комплексній терапії дозволяє покращити клінічні наслідки у вигляді нормалізації складу кишкової флори та зменшення проявів болювого та диспепсичного синдрому.

2. Застосування мультипробіотику в комплексному лікуванні гастроентерологічних захворювань у дітей суттєво підвищує показники контамінації кишечника нормальною мікрофлорою та зменшує кількість умовно-патогенної флори у фекаліях.

3. Мультипробіотик є ефективним при всіх клінічних формах СПК, є безпечним при використанні та добре переноситься дітьми.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень пов'язані із дослідженням особливостей впливу мультипробіотику на стан місцевого та системного імунітету у дітей із СПК.

Література

- Белоусов Ю. В. Всегда ли вторичен кишечный дисбиоз? / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова // Современ. педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 120-123.
- Белоусов Ю. В. От кишечной колики к синдрому раздраженного кишечника? / Белоусов Ю. В., Белоусова О. Ю. // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 90-92.
- Белоусова О. Ю. Використання сучасних функціональних продуктів харчування при закрепах та дисбіозі кишечника / О. Ю. Белоусова // Современная педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 118-122.
- Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под. ред. проф. Н. П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 736 с.

5. Ивашкин В. Т. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. / Ивашкин В. Т., Полуэктова Е. А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 4. – С. 75-81.
6. Майданник В. Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 3. – С. 5-13.
7. Наказ МОЗУ №438 від 26. 05. 2010. Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Справочник детского гастроэнтеролога / под ред. проф. Денисовой М. Ф., проф. Шадрина О. Г. // Справочник врача «Детский гастроэнтеролог». – 2-е изд., перераб. и дополн. – К.: ООО «Доктор-Медиа», 2011. – 350 с.
10. Харченко Н. В. Корекція порушень кишкового мікробіоценозу у хворих на функціональну диспепсію, поєднану із синдромом подразненого кишечника / Н. В. Харченко, О. М. Герасименко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4. – С. 40-45.
11. Шадрин О. Г. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей / О. Г. Шадрин, Е. М. Платонова, Т. А. Гарынычева // Здоровье ребенка. – 2012. – № 5. – С. 21-25.
12. Atay O. Update in adolescent gastroenterology / O. Atay // Adolesc. Med. State Art. Rev. – 2013. – Vol. 24(1). – P. 264-272.
13. Probiotics and prebiotics in infants and children / Y. Vandenplas, E. De Greef, T. Devreker [et al.] // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2013. – Vol. 15(3). – P. 251-262.
14. Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / M. Camilleri // Expert Opin. Pharmacother. – 2013. – Vol. 14(9). – P. 1151-1160.
15. Ohman L. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS) / L. Ohman, M. Simrén // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2013. – Vol. 15(5). – P. 323.
16. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis / M. Ortiz-Lucas, A. Tonbas, P. Saz, J. J. Sebastián // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2013. – Vol. 105(1). – P. 19-36.

УДК 616. 34-008-053. 2-085. 37

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКІВ В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

Платонова О. М., Гариничева Т. О.

Резюме. Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування мультипробіотиків у лікуванні дітей з СПК. Показано, що застосування мультипробіотика полі компонентного складу у комплексній терапії дозволяє покращити клінічні наслідки у вигляді нормалізації складу кишкової флори та зменшення проявів больового та диспепсичного синдрому. Застосування мультипробіотика в комплексному лікуванні гастроентерологічних захворювань у дітей суттєво підвищує показники контамінації кишечника нормальною мікрофлорою та зменшує кількість умовно-патогенної флори у фекаліях. Доведено, що мультипробіотик є ефективним при всіх клінічних формах СПК, є безпечним при використанні та добре переноситься дітьми.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, діти, пробіотики, лікування.

УДК 616. 34-008-053. 2-085. 37

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Платонова Е. М., Гариничева Т. А.

Резюме. Целью исследования была оценка клинической эффективности применения мультипробиотиков в лечении детей с СПК. Показано, что применение мультипробиотика поле компонентного состава в комплексной терапии позволяет улучшить клинические последствия в виде нормализации состава кишечной флоры и уменьшение проявлений болевого и диспепсического синдрома. Применение мультипробиотика в комплексном лечении гастроэнтерологических заболеваний у детей существенно повышает показатели контаминации кишечника нормальной микрофлорой и уменьшает количество условно-патогенной флоры в фекалиях. Доказано, что мультипробиотик эффективен при всех клинических формах СПК, безопасен при использовании и хорошо переносится детьми.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дети, пробиотики, лечение.

UDC 616. 34-008-053. 2-085. 37

Efficacy of Multiprobiotics in Treating Children with Irritable Bowel Syndrome

Platonova O., Garynycheva T.

Summary. The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of multiprobiotics in treating children with irritable bowel syndrome (IBS).

The study was conducted at the gastroenterological department of municipal children's hospital № 1 named after acad. B. Y. Reznik (Odessa, Ukraine) in 2010-2012. The study involved 65 children with verified IBS aged 7 to 17 years. As controls were examined 25 healthy children. For gender and age composition of the control group was similar with the group of children with IBS ($p > 0,05$). The average age of the patients was children with IBS ($11,3 \pm 0,2$) years, children of the control group – ($12,1 \pm 0,4$) years. Both in the sample of patients with IBS, and in

control girls have dominated (respectively, 54. 1% and 56. 0%). Clinical diagnosis of IBS was based on the Rome III criteria. The local ethics committee has approved this research. Parents were willing to allow their children to take part in medical research.

The analysis of the structure by the clinical manifestations of IBS semonstrated that the variant IBS-C was the most common – 58. 5 % (38 children). There were less frequently observed manifestations of IBS-D – 20 % (13 children), IBS-M and IBS-A – in 13. 8 % (9 children) and 7. 7 % (5 children), respectively.

Dysbiosis is an unbalanced condition in the gastrointestinal tract, resulting in fewer than normal «friendly» bacteria and an over abundance of potentially harmful bacteria and other infectious agents.

There was shown that different faecal flora in healthy children and patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. In particular, the minimum number of bifidobacteria (10^5 CFU/g was characterized children with IBS-D), the minimum number of lactobacilli – for children with IBS-C, IBS-M and IBS-A. Reducing the number of lactic acid bacteria was accompanied by increase in the number of enterococci, coliform bacteria, as well as representatives of transient flora. In all clinical forms of IBS there was dominated the second degree (subcompensated) dysbiosis.

Our study showed that destination multiprobiotic significantly improved clinical outcomes. Along with the normalization of the quality of the intestinal microbiota in patients significantly decreased expression of dyspeptic syndrome. Almost all children marked improvement of appetite, increased sleep duration, which was seen by us as evidence of intoxication, pain, functional impairment and astenonevrotic reactions. In parallel with the normalization of the multiplicity and stool consistency improved data scatological studies (reduced steato- and amyloorrhea), which should be considered an important indicator of improved intestinal digestion.

There was also shown that the use of multiprobiotic with polycomponent composition in the treatment could improve outcomes i. e. normalization of the intestinal flora and reduce the symptoms of pain and dyspeptic symptoms. Administration of the multiprobiotic in the treatment of gastrointestinal diseases in children significantly increases the performance of contamination normal intestinal microflora and reduce the number of pathogenic flora in feces. It is proved that multiprobiotic is effective in all clinical forms of IBS, it is safe for use and well tolerated by children.

Key words: irritable bowel syndrome, children, probiotics, treatment.

Рецензент – проф. Похилько В. І.

Стаття надійшла 18. 06. 2013 р.