

Е.А. Корниенко, С.С. Кубалова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

## Роль лактазной недостаточности и кишечной микрофлоры в развитии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни

### Контактная информация:

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 778-06-61, e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Статья поступила: 02.07.2013 г., принята к печати: 26.08.2013 г.

**Цель исследования:** определить значение лактазной недостаточности (ЛН) и микробных нарушений при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) у детей раннего возраста. **Пациенты и методы:** из находившихся под наблюдением 268 детей в возрасте до 6 мес углубленно обследованы 102 человека — 40 здоровых (контрольная группа) и 62 пациента, соответствующих Римским критериям III относительно ФР ЖКТ у детей такого же возраста (основная группа). **Результаты:** в структуре ФР пациентов доминировали срыгивания и кишечные колики, которые в 71% случаев сочетались. У 37% детей с ФР установлена ЛН. Клинические проявления ФР, как при ЛН, так и без нее были сходными. Патология беременности отмечалась у всех матерей пациентов с ЛН, без ЛН — в 85% случаев. У всех детей с ФР ЖКТ обнаружены нарушения микробиоценоза кишечника в виде повышенного содержания условно-патогенной флоры, при этом данные посева кала и исследования методом полимеразной цепной реакции не совпадали. Концентрация кальпротектина была повышена у всех детей с ФР ЖКТ, особенно при ЛН ( $522,21 \pm 27,84$  мкг/г). Подбор лечения зависел от вида вскармливания и наличия ЛН: при ЛН назначали  $\beta$ -галактозидазу, без ЛН использовали пробиотические штаммы в составе детской смеси или в препарате. Во всех случаях наблюдалось клиническое улучшение, снижение концентрации кальпротектина и улучшение микробиологических показателей. **Выводы:** транзиторная ЛН имела место более чем у 1/3 детей с симптомами ФР, при этом клиническая картина сходна, что требует дополнительного обследования. Оптимальным водородный дыхательный тест с лактозой. У всех детей с ФР имеются нарушения кишечного микробиоценоза и признаки слабовыраженного воспаления в кишечнике. Коррекцию ФР следует проводить с учетом ЛН; фермент лактазы эффективно устраняет симптомы ЛН и признаки воспаления.

**Ключевые слова:** микробиоценоз кишечника, лактазная недостаточность, водородный дыхательный тест, функциональные расстройства, кальпротектин.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 159–165)

159

E.A. Kornienko, S.S. Kubalova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

## The Role of Lactase Insufficiency and Intestinal Microflora in Development of Gastrointestinal Dysfunctions in Infants Aged 0–6 Months Old

**Aim:** to determine the role of lactase insufficiency (LI) and microbial imbalance (MI) in functional disorders of the gastrointestinal dysfunctions (GIF) in infants. **Patients and methods:** 102 children from the observed population of 268 infants aged 0–6 month old were examined more thoroughly. They were divided into 2 groups: control group of healthy children ( $n = 40$ ) and 62 patients corresponding the Rome criteria III on GIF in children (study group). **Results:** regurgitation and intestinal colic predominated among GIF, in 71% of cases they were associated. LI was found in 37% of children with GIF and in 85% of children without LI there was complicated pregnancy history. Intestinal microbiocenosis imbalance (increased amount of conditionally pathogenic flora) was found in all children with GIF, however the results of cultural investigation of faeces and polymerase chain reaction did not coincide with each other. Calprotectin concentration was increased in all children with GIF, especially in LI ( $522,21 \pm 27,84$  mcg/g). Treatment management depended on feeding type and presence of LI: in cases of LI patients were administered  $\beta$ -galactosidase, in infants without LI probiotic strains included into milk formulas or drugs were used. In all cases clinical improvement, decrease of calprotectin concentration and improvement of microbiological signs were observed. **Conclusions:** transitory LI was found more than in 1/3 of the patients with GIF symptoms, moreover the clinical manifestations are similar, which requires additional examination. The optimal diagnostic test is lactose hydrogen breath test. All children with GIF have intestinal microbiocenosis imbalance and symptoms of mild intestinal inflammation. Correction of GIF should be performed in accordance with LI. Lactase enzyme effectively eliminates both LI symptoms and inflammation signs.

**Key words:** intestinal microbiocenosis, lactase insufficiency, hydrogen breath test, dysfunctions, calprotectin.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 159–165)

## ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) занимают значительное место в общей структуре патологии органов пищеварения. По данным многих исследователей, именно на функциональные нарушения приходится до 90% всех форм патологии ЖКТ в раннем возрасте. Анализируя публикации последних лет, можно отметить, что эта проблема привлекает все большее внимание исследователей [1]. Согласно определению, данному в Римских критериях, к ФР ЖКТ относят те состояния, при которых не удается обнаружить морфологические, генетические, метаболические, биохимические и структурные изменения, объясняющие наблюдаемые клинические симптомы [2]. В педиатрической практике диагноз ФР ЖКТ как нозологической единицы до настоящего времени ставится с определенными затруднениями. Это связано с отсутствием единого подхода к их трактовке и диагностике. Именно поэтому распространенность ФР ЖКТ у детей до сих пор не выяснена и требует дальнейшего изучения [3]. По данным ряда авторов, на долю ФР приходится 30–90% всей патологии ЖКТ у детей первого года жизни [4, 5]. Особого внимания заслуживает первое полугодие жизни как стартовый и наиболее значимый период для определения здоровья ребенка в будущем [6].

Механизмы развития ФР остаются предметом дискуссии. Основными причинами возникновения ФР в раннем возрасте могут быть морфологическая и функциональная незрелость органов ЖКТ, несовершенство центральной и вегетативной регуляции, поздний старт ферментативной активности, особенности становления микрофлоры кишечника [7, 8]. Вследствие субъективности оценки и повышенной тревожности родителей, а также попыток самостоятельного лечения имеющиеся у ребенка симптомы зачастую трактуются неправильно [9].

Согласно современной классификации, рекомендуемой Римскими критериями III, различают следующие варианты ФР ЖКТ у детей первого полугодия жизни: младенческие срыгивания, младенческие кишечные колики, функциональные запоры [10].

Несовершенной пока остается не только диагностика, но и коррекция ФР ЖКТ: это обусловлено неправильной постановкой диагноза и некорректным пониманием сути самих ФР, механизмов их развития, что приводит к упрощенному симптоматическому лечению [11, 12] и обычно выражается лишь во временном улучшении состояния пациента или вовсе оказывается неэффективным, а иногда влечет за собой длительное и не всегда обоснованное назначение различных препаратов [13].

**Цель исследования:** установить клиническое значение ЛН и микробных нарушений при ФР ЖКТ у детей раннего возраста и оптимальные способы их коррекции.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Под наблюдением находилось 268 детей в возрасте от 1 до 6 мес. В соответствии с Римскими критериями III для детей раннего возраста, диагноз ФР ЖКТ был установлен у 62 из них, составивших основную группу. В контрольную группу вошли 40 здоровых детей такого же воз-

раста с аналогичным распределением по возрасту и виду вскармливания.

Одной из задач исследования было установление значения ЛН в возникновении симптомов ФР. На основании результатов обследования, проведенного среди больных основной группы, ЛН была диагностирована у 23 детей. С учетом этого основную группу разделили на 2 подгруппы: ФР с ЛН (ЛН;  $n = 23$ ) и ФР без ЛН (ФР;  $n = 39$ ).

*Критерии включения* в основную группу.

- Возраст от 1 до 6 мес.
- Наличие клинических проявлений ФР ЖКТ, соответствующих следующим Римским критериям III:
  - G1 — Младенческие срыгивания (частота 2 и более раз в день на протяжении 3 и более нед, отсутствие рвот, примеси крови в рвотных массах, аспирации, апноэ, задержки развития, трудностей при проглатывании пищи и вскармливании, необычных поз);
  - G4 — Младенческие кишечные колики (приступы беспокойства и плача, которые возникают и исчезают без какой-либо причины, эпизоды продолжаются 3 ч и более в день и повторяются не реже 3 дней в нед на протяжении хотя бы 1 нед, отсутствует отставание в развитии);
  - G7 — Функциональные запоры (менее 6 дефекаций в нед; плотный характер стула).

*Критерии исключения:*

- возраст старше 6 мес;
- острая и хроническая патология ЖКТ (пороки развития, хронические воспалительные заболевания, инфекционные заболевания, синдром мальабсорбции);
- сопутствующая острая или хроническая патология других органов и систем;
- признаки пищевой аллергии (атопический дерматит).

### Методы исследования

Всем детям проводились следующие исследования:

- посев кала с подсчетом содержания *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* (в т.ч. гемолитической), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*;
- исследование кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с оценкой общего бактериального (микробного) числа, количества *Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Clostridium difficile*, *K. pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и соотношения *B. fragilis*/*F. prausnitzii*;
- определение содержания кальпротектина в кале;
- водородный дыхательный тест с лактозой.

Для измерения содержания водорода в выдыхаемом воздухе использовали газоанализатор «Лактофан-2» (Россия). Исследование проводили за 1 ч до кормления: сначала у ребенка измеряли концентрацию водорода натошак (базальную), затем он получал нагрузку (лактозу), и далее измерения проводили через 30 и 60 мин с момента принятия нагрузки. Лактоза назначалась из расчета 2 г/кг, но не более 20 г, и разводилась в слегка подогретой (для лучшего растворе-

ния) теплой дистиллированной воде объемом 10 мл/кг, но не более 100 мл.

Нами разработана методика пробоотбора выдыхаемого воздуха у маленьких детей. Для этого использовалась лицевая маска «Unomedical REF 586 UMN», (Германия). Маску плотно прикладывали к лицу ребенка. В процессе пробоотбора выходное отверстие маски не закрывалось, благодаря чему она не мешала дыханию. После совершения 2–3 выдохов в выходное отверстие маски вставляли шприц объемом 20 мл, и в него отбирали воздух из внутреннего объема маски. Затем воздух из шприца вводили в газоанализатор. Процедура отбора несложна, она не прерывала и не затрудняла дыхание ребенка и занимала несколько секунд. Определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводилось 3-кратно: до принятия лактозы (базальный уровень), через 30 и 60 мин после принятия (нагрузочный уровень). Поскольку нагрузка лактозой была небольшой и соответствовала содержанию таковой примерно в 150 мл грудного молока, в определении диагностически значимого прироста концентрации водорода после ее приема мы ориентировались также на появление клинических симптомов: беспокойства, вздутия живота и разжиженного водянистого стула с кислым запахом. Эти симптомы наблюдались уже при концентрации водорода 10 ppm, поэтому прирост  $\geq 10$  ppm расценивался нами как диагностически значимый. Оценка результатов производили следующим образом: если значение через 60 мин превышало базальный уровень на 10 ppm и более, результат расценивали как положительный и диагностировали ЛН. В остальных случаях результат расценивали как отрицательный.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft Inc., США). Использовали методы параметрической, непараметрической и описательной (дескриптивной) статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента, ранговый *U*-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин —  $\chi^2$ -критерий Пирсона, точный метод Фишера и ридит-анализ. Также использовали методы множественных межгрупповых различий: *H*-критерий Краскела–Уоллиса, факторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении парных (сопряженных) выборок применяли парный *t<sub>d</sub>*-критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью *r*-критерия Пирсона, *r<sub>s</sub>*-критерия Спирмена и  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Использовали также линейный дискриминантный, кластерный и факторный (метод главных компонент) анализ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех детей с ФР выявлены младенческие срыгивания, у 44 (71,0%) — младенческие кишечные колики,

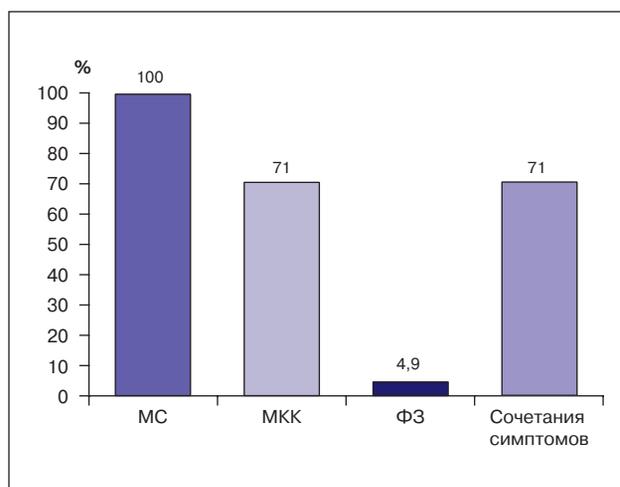
у 3 (4,9%) — функциональные запоры, у 44 (71,0%) — сочетания симптомов (рис. 1).

У всех детей с ЛН наблюдались сочетанные проявления ФР: младенческие срыгивания и кишечные колики, вздутие живота, газы, водянистый стул с кислым запахом. В группе детей с ФР без ЛН доминировали сочетания младенческих срыгиваний и флатуленции (у 39 человек; 100%). Сочетания колик, срыгивания и диареи зарегистрированы у 12 детей (30%); колики, срыгивания и функциональные запоры — у 3 (7%), колики и срыгивания — у 6 (15%). У детей контрольной группы ( $n = 40$ ) не отмечалось симптомов ФР, лишь у части из них имелись указания на периодическое отхождение газов, не причиняющее беспокойства. Структура ФР ЖКТ в зависимости от наличия ЛН несколько отличалась. У 100% детей подгруппы ФР с ЛН наблюдали сочетанные проявления ФР в виде сочетания младенческих срыгиваний и кишечных колик. Функциональных запоров не отмечено ни у одного из детей с ЛН. У пациентов с ФР без ЛН в 100% отмечались срыгивания, из них у 18 (46,1%) это был единственный симптом ФР. У остальных клинические проявления ФР сочетались: младенческие кишечные колики — у 21 (53,9%), функциональные запоры — у 3 (7,7%), сочетание колик и срыгиваний — у 18 (46,1%), сочетание срыгиваний и запоров — у 3 (7,7%) детей.

Таким образом, анализ структуры ФР ЖКТ в 2 подгруппах показал доминирование младенческих срыгиваний как у пациентов с ЛН, так и без нее. Колики встречались у всех больных с ЛН и у 53,9% без нее. Запоры не были свойственны детям с ЛН и встречались только у больных с ФР без ЛН. Достоверных различий в структуре ФР в обеих подгруппах установить не удалось (рис. 2).

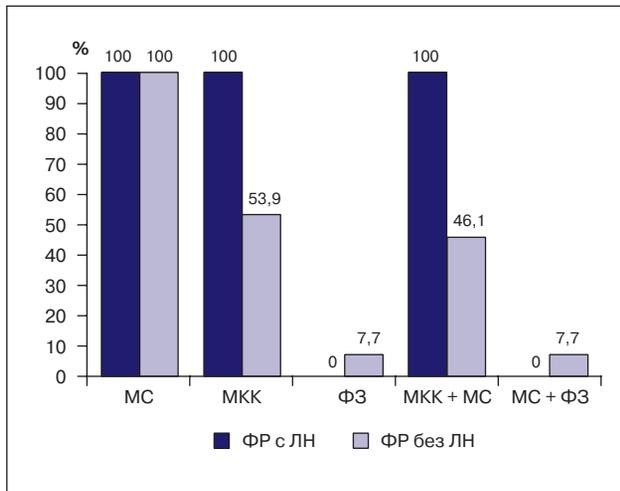
На следующем этапе работы была проанализирована возрастная структура ФР ЖКТ у детей первого полугодия жизни. Показано, что младенческие срыгивания были наиболее устойчивым проявлением ФР и наблюдались у 100% детей в течение всего первого полугодия жизни.

**Рис. 1.** Структура функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни



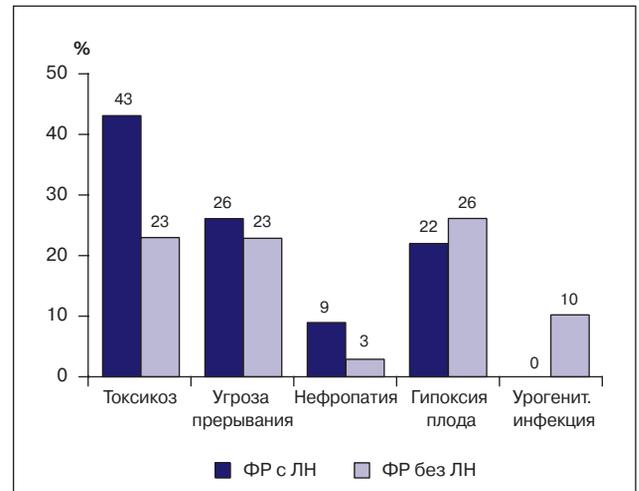
*Примечание.* Здесь и на рис. 2–4: МС — младенческие срыгивания, МКК — младенческие кишечные колики, ФЗ — функциональные запоры.

**Рис. 2.** Структура функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта в зависимости от наличия лактазной недостаточности



Примечание. Здесь и на рис. 3, 4: ЛН — лактазная недостаточность, ФР с ЛН — функциональные расстройства с лактазной недостаточностью, ФР без ЛН — функциональные расстройства без лактазной недостаточности.

**Рис. 3.** Частота патологии беременности у матерей пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта



Младенческие кишечные колики имели тенденцию к снижению частоты встречаемости: они отмечены у 19 (95,0%) детей в возрасте 1–2 мес, у 18 (72,0%) детей 3–4 мес и у 7 (41,2%) детей 5–6 мес. Функциональные запоры, напротив, появлялись позднее и наблюдались только в возрасте 5–6 мес у 3 (17,7%) детей. Сочетание симптомов в возрасте 1–2 мес зарегистрировано в 100%, в возрасте 3–4 мес — в 76,0%, в возрасте 5–6 мес — в 29,5% случаев.

Изучение структуры ФР ЖКТ в зависимости от вида вскармливания показало, что младенческие срыгивания имеются у 100% детей, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Младенческие кишечные колики отмечены у 81% детей на грудном и у 50% — на искусственном вскармливании. Функциональные запоры обнаружены только у 15% детей на искусственном вскармливании. Сочетание симптомов при грудном вскармливании выявлено в 83%, при искусственном — в 45% случаев.

У большинства детей симптомы ФР ЖКТ начались с возраста 1 мес (58,0%), реже — с первых недель (29,0%); у 9,7% — с 2 мес, у 3,3% — с 3 мес. При ЛН симптомы ФР проявлялись не позднее 1-го мес жизни: у 21,7% — с первых недель, у 78,3% — с 1-го мес. В отличие от них у большинства детей без ЛН симптомы ФР регистрировали с 1-го месяца жизни у 46,1% или с первых недель — у 33,3%, но у 15,4% манифестация симптомов ФР отмечена в 2 мес, а у 5,2% — с 3 мес жизни.

Анализ особенностей перинатального анамнеза детей с ФР ЖКТ показал, что патология беременности имела место у всех матерей пациентов с ЛН: доминировал токсикоз (43%), реже встречалась угроза прерывания беременности (26%), гипоксия плода (22%), нефропатия (9%). У матерей детей с ФР без ЛН патология беременности отмечена в 85% случаев, среди которых доминировала гипоксия плода (26%), токсикоз (23%),

угроза прерывания (23%), урогенитальная патология (10%), нефропатия (3%) (рис. 3). В подгруппе ФР с ЛН 22 (95,7%) ребенка родились путем естественных родов, 1 (4,3%) — путем кесарева сечения. В отличие от них в подгруппе ФР без ЛН 21 (53,9%) ребенок родился при помощи кесарева сечения. У всех матерей детей контрольной группы осложнений в родах и антибиотикотерапии отмечено не было. И только у 1/2 (56,5%) матерей основной группы роды протекали без осложнений и применения антибиотиков, 5 (8,1%) матерям проводилась стимуляция родов, 22 (35,5%) — антибиотикотерапия.

В подгруппе ФР с ЛН у 18 (78,2%) матерей роды протекали без осложнений, у 4 (17,5%) применяли стимуляцию родов, 1 (4,3%) получала антибиотики. В подгруппе ФР без ЛН у 17 (43,6%) матерей отсутствовали осложнения в родах, но у 1 (2,6%) имелась стимуляция родов в анамнезе, а антибиотики принимала 21 (53,8%) женщина.

В подгруппе ФР с ЛН все дети были приложены к груди сразу, тогда как в подгруппе ФР без ЛН сразу приложены к груди менее 1/2 (17; 43,6%) детей; в 1-е сут — 9 (23,0%), позднее 1-х сут — 13 (33,4%) человек. Докормливание смесью в роддоме применялось только у детей с ФР — 31 (50%) ребенок из основной группы. В отличие от них все дети контрольной группы получали в роддоме исключительно грудное молоко. В подгруппе ФР с ЛН лишь 1 (4,3%) ребенок получал смесь в роддоме, а среди детей подгруппы ФР без ЛН докармливание смесью осуществлялось 30 (76,9%) детям.

При посеве кала количество *S. aureus* и *K. oxytoca* при ЛН было достоверно выше, чем при ФР без ЛН и в контрольной группе. Количество *K. pneumoniae* оказалось достоверно выше у детей без ЛН (табл. 1).

По данным ПЦР-исследования кала, общее содержание микробов было достоверно снижено у детей основ-

**Таблица 1.** Состав фекальной микрофлоры у детей с функциональными расстройствами в сочетании с лактазной недостаточностью или без нее по сравнению с детьми контрольной группы по данным посева кала на дисбактериоз (lg КОЕ/г)

| Микроорганизмы               | ФР с ЛН          | ФР без ЛН        | КГ         |
|------------------------------|------------------|------------------|------------|
| Бифидобактерии               | 11 ± 1           | 10,6 ± 0,3       | 10,0 ± 0,6 |
| Лактобактерии                | 7 ± 1            | 6,6 ± 0,3        | 6,6 ± 0,3  |
| <i>Citrobacter freundii</i>  | 4,5 ± 0,5        | 4,5 ± 0,4        | 4,0 ± 1    |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>    | <b>5,3 ± 0,8</b> | 4,5 ± 0,4        | 4,7 ± 0,5  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <b>5,2 ± 0,7</b> | <b>5,5 ± 0,5</b> | 4,8 ± 0,4  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | <b>4,2 ± 0,4</b> | <b>3,0 ± 0,8</b> | 2,2 ± 0,8  |

Примечание. Здесь и в табл. 2: ФР — функциональные расстройства, ЛН — лактазная недостаточность, КГ — контрольная группа. Жирным шрифтом выделены достоверные отличия ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Состав фекальной микрофлоры детей с функциональными расстройствами в сочетании с лактазной недостаточностью или без нее по сравнению с детьми контрольной группы по данным исследования кала методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (lg КОЕ/г)

| Микроорганизмы               | ФР с ЛН           | ФР без ЛН         | КГ                |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Общее количество микробов    | <b>10,1 ± 0,3</b> | <b>10,1 ± 0,2</b> | <b>10,2 ± 0,2</b> |
| Бифидобактерии               | <b>8,5 ± 0,5</b>  | <b>8,8 ± 0,3</b>  | 9,4 ± 0,3         |
| Лактобактерии                | 5,9 ± 0,8         | 6,3 ± 0,8         | 6,2 ± 0,4         |
| <i>Bacteroides fragilis</i>  | 8,6 ± 0,7         | 8,4 ± 0,5         | 8,4 ± 0,3         |
| <i>Clostridium difficile</i> | <b>4,6 ± 0,8</b>  | <b>4,9 ± 0,7</b>  | 3,3 ± 0,3         |
| <i>Enterococcus spp.</i>     | <b>5,2 ± 0,2</b>  | <b>5,8 ± 0,2</b>  | 4,7 ± 0,4         |



Идеальный баланс

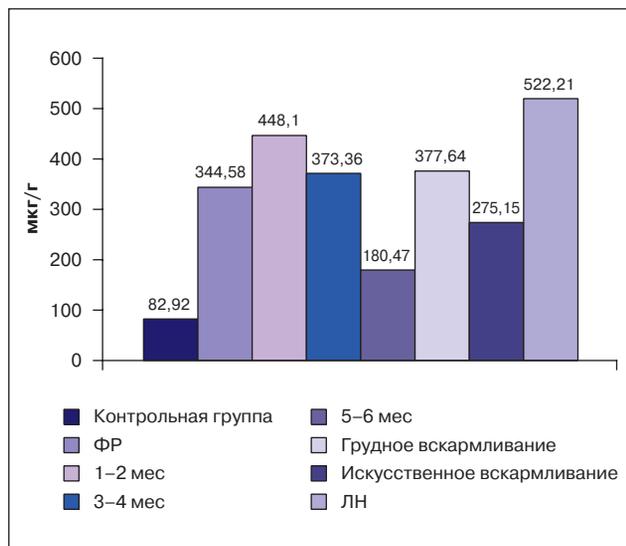
## Примадофилус Детский

Лакто- и бифидобактерии для детей от 0 до 5 лет

- Штаммы подобраны соответственно возрасту
- Для детей с рождения
- Не содержит лактозу
- Один раз в день



Рис. 4. Среднее содержание кальпротектина в кале



ной группы ( $p < 0,05$ ), при этом оно не различалось в зависимости от наличия или отсутствия ЛН. Количество бифидобактерий было достоверно выше в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), в группе с ФР несколько большее количество бифидобактерий отмечалось у детей без ЛН. Содержание *C. difficile* и *Enterococcus spp.* было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у детей с ФР без ЛН (табл. 2).

У 85% детей с ФР отмечено повышенное содержание кальпротектина, в контрольной группе — только в 32,5% случаев. В возрасте 1–2 мес повышение концентрации кальпротектина зарегистрировано у 81,5%, в 3–4 мес — у 30,3%, в 5–6 мес — у 44,4% человек. Повышенное содержание кальпротектина регистрировали как у детей на грудном (69%), так и на искусственном вскармливании (60%). Наиболее высокий уровень кальпротектина отмечен в первые 2 мес, в особенности при наличии ЛН (рис. 4).

С учетом диагностированной разновидности ЛН был использован различный терапевтический под-

ход. Дети с ЛН, находящиеся на грудном вскармливании, в течение 28 сут получали ферментный препарат  $\beta$ -галактозидазы Лактаза Бэби («National Enzyme Company», США), по 700 ед. в каждое кормление. Детям с ФР без ЛН в зависимости от характера вскармливания в течение 28 сут были назначены пробиотики: находящимся на грудном вскармливании — в виде пробиотического препарата во время кормления грудью 1 раз в сут, на искусственном — адаптированной смеси с пробиотиком как заменителя грудного молока.

На фоне лечения частота и ритм младенческих кишечных колик снизились у 49 (79,0%) детей основной группы, частота младенческих срыгиваний уменьшилась у всех детей основной группы, а их объем — у 17 (27,4%) человек; частота стула снизилась у 36 (58,0%).

Общий балл степени выраженности ФР ЖКТ достоверно снизился на фоне лечения данным препаратом ( $p < 0,001$ ) и пробиотиками ( $p = 0,003$ ) (рис. 5).

Содержание кальпротектина в кале до лечения было повышено у 53 (85,5%) детей основной группы, после лечения — у 44 (70,9%) (рис. 6).

При анализе выраженности кишечных колик у всех детей, получающих препарат  $\beta$ -галактозидазы, на фоне терапии было зафиксировано достоверное уменьшение частоты и ритма ( $p < 0,001$ ) колик, а также частоты ( $p < 0,001$ ) и объема ( $p < 0,05$ ) срыгиваний. До лечения обильные срыгивания отмечали у 4 (18,2%) детей, после него их объем снизился. Частота стула уменьшилась у 16 (72,7%) детей. Отмечена положительная динамика характера стула: консистенция кашицеобразная, отсутствие зеленого цвета, уменьшение объема, отсутствие слизи и кислого запаха. Отхождение газов стало редким и умеренным. Достоверно снизилось содержание водорода, а также степень его прироста через 60 мин после нагрузки ( $p < 0,05$ ). Кроме того, установлено достоверное уменьшение концентрации кальпротектина на фоне терапии ( $p < 0,001$ ). При анализе данных посева кала

Рис. 5. Динамика степени выраженности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта по сумме баллов на фоне лечения

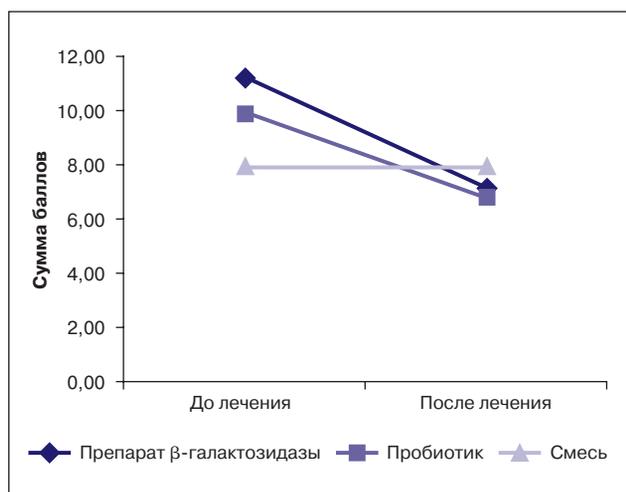
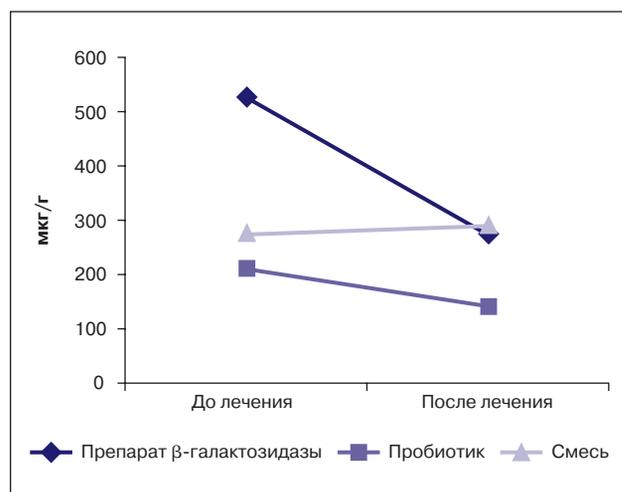


Рис. 6. Динамика содержания кальпротектина на фоне лечения



на дисбактериоз на фоне терапии Лактазой Бэби было выявлено снижение содержания всех видов условно-патогенной флоры, но наиболее значимо — количество *K. pneumoniae* и *S. aureus* ( $p < 0,05$ ). При анализе данных ПЦР-исследования кала на фоне терапии у этих детей установлена тенденция к увеличению количества представителей облигатной кишечной микрофлоры: бифидобактерий, лактобактерий, а также *B. fragilis*. Выявлено достоверное снижение количества *C. difficile* ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к уменьшению количества *K. pneumoniae*.

На фоне терапии пробиотиками детей на грудном вскармливании с ФР имело место снижение частоты и ритма младенческих кишечных коликов, стула зеленого цвета и с примесью слизи, срыгиваний, базального уровня водорода и его содержания через 30 и 60 мин ( $p < 0,05$ ), степени вздутия живота и интенсивности газообразования, более густая консистенция стула. Концентрация кальпротектина снизилась у 4 (20%) детей. При анализе данных посева кала после курса лечения пробиотиками на фоне грудного вскармливания наблюдалось снижение содержания всех видов условно-патогенной флоры (*C. freundii*, *K. oxytoca* и *S. aureus*), но достоверно — только количества *K. pneumoniae*;  $p < 0,05$ ). При анализе данных ПЦР-исследования кала также установлено достоверное снижение числа копий *K. pneumoniae* ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к повышению количества лактобактерий, снижению количества *Enterococcus spp.* и *C. difficile*.

На фоне приема смеси, содержащей пробиотик, отмечалось уменьшение частоты младенческих срыгиваний, повышение частоты стула у детей с запорами, более густая консистенция стула, отсутствие зеленого цвета и примеси слизи в стуле, снижение степени выраженности вздутия живота, уменьшение частоты и интенсивности отхождения газов. По уровню кальпротектина на фоне терапии достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При анализе данных посева кала на дисбактериоз обнаружена тенденция к снижению количества *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*, достоверное уменьшение количества *C. freundii* ( $p < 0,05$ ) и общего количества микробов ( $p < 0,05$ ).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева И.А. Дисфункция пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию. Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. М. 2007. 47 с.
2. Хавкин А.И. Кишечные колики у детей раннего возраста: подходы к терапии. ПМЖ. Мать и дитя. 2009; 17 (15): 996.
3. Drossman D.A. The Functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1377–1390.
4. Самсыгина Г.А. Лечение кишечной колики. *Concilium Medicum. Педиатрия*. 2008; 2: 33–36.
5. Хавкин А.И. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей, принципы рациональной терапии. М. 2007. 24 с.
6. Холодова И.Н. Микрофлора кишечника новорожденных при различных видах родоразрешения и ее коррекция. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М. 1990. 25 с.
7. Листопадава Е.В. Факторы риска и клинические варианты функциональной диспепсии у детей. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Смоленск. 2008. С. 1–5.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре ФР ЖКТ у детей раннего возраста доминируют младенческие срыгивания в сочетании с кишечными коликами (71%). Более чем у 1/3 детей с ФР причиной симптомов может быть транзиторная ЛН. Поскольку клинически ФР с ЛН и без нее имеют большое сходство, установление причины симптомов возможно только после проведения специального обследования, оптимальным является водородный дыхательный тест. Выявлены достоверные различия по частоте патологии перинатального периода между основной и контрольной группой — патология беременности матери (90,3%), родоразрешение путем кесарева сечения (35,5%), применение антибиотиков в родах (35,5%), недоношенность (8,1%), докармливание смесью в роддоме (50%), которые могут рассматриваться как факторы риска развития ФР ЖКТ. Эти факторы могут оказывать негативное влияние как на становление ферментативной функции ЖКТ, так и на формирование кишечной микрофлоры. Действительно, наше исследование показало, что у всех детей с ФР ЖКТ в составе кишечной микрофлоры присутствует повышенное количество условно-патогенных микроорганизмов, что может быть причиной более интенсивного воспаления в кишечнике, выражающегося повышенным содержанием кальпротектина в кале. Лечение ФР следует проводить с учетом имеющейся ЛН. При ее обнаружении показано назначение препарата Лактаза Бэби, который эффективно устраняет клинические симптомы ФР, снижает концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе и способствует улучшению микробиологических показателей кала. При отсутствии ЛН пробиотики эффективно устраняют симптомы ФР, параллельно происходит коррекция нарушений кишечного микробиоценоза и снижение признаков воспаления в кишечнике. Это еще раз подтверждает важную роль кишечной микробиоты в развитии ФР. Выбор пробиотической терапии может быть сделан с учетом вида вскармливания: детям на грудном вскармливании целесообразно назначать пробиотический препарат во время кормления грудью, детям на искусственном вскармливании — использовать адаптированную смесь с пробиотиком.

8. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Руководство по детской гастроэнтерологии. М.: Медпрактика-М. 2004. 450 с.
9. Zwart P., Vellema-Goud M.G., Brand P.L. Characteristics of infant admitted to hospital for persistent colic, and comparison with healthy infant. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (7): 1109.
10. Хавкин А.И., Эйберман А.С. Итоги X конгресса детских гастроэнтерологов России. ПМЖ. 2003; 11 (13): 161.
11. Dunean M.D., Korman LY., Bass B.L. Epidermal growth factor primes intestinal epithelial cells for proliferative effect of insulin-like growth factor I. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39 (10): 2197–2220.
12. Hyman P.E., Milla P.J., Bennis M.A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 130 (5): 1519–1526.
13. Chan A., Tsai T., O'Brien J., Moshfeghi D.M. Simethicone retinopathy in an immature infant. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*. 2010; 41: e1-2. Doi: 10.3928/15428877-20101025-04.