

В практику педиатра

Е.В. Комарова, О.С. Гундобина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Роль пребиотиков в лечении функциональных запоров у детей

Контактная информация:

Комарова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинко-экспертной и научно-методической работы НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-02-76

Статья поступила: 17.01.2009 г., принята к печати: 09.03.2009 г.

Статья посвящена функциональным нарушениям моторики толстой кишки у детей. Рассматриваются причины возникновения данной патологии и возможности применения лактулозы в качестве пребиотика в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: запор, лечение, пребиотики, дети.

81

В последние годы, несмотря на значительный прогресс в области гастроэнтерологии, сохраняется неуклонный рост частоты встречаемости патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как среди взрослого населения, так и среди детей. Актуальной проблемой современной детской гастроэнтерологии является патология толстой кишки, в 40–70% случаев имеющая функциональный характер [1, 2].

Причины возникновения функциональных запоров разнообразны. Некоторые авторы отмечают семейную предрасположенность к запорам, что связывают либо с генетическими нарушениями, либо с влиянием однотипных факторов окружающей среды [3]. Целевые исследования выявили, что у 33–62% больных с дискинезиями толстой кишки родственники

страдали тем или иным заболеванием нижнего отдела пищеварительной системы [4].

Особая роль отводится течению беременности, родам, развитию и питанию ребенка на первом году жизни, так как именно в этот период закладываются предпосылки к развитию хронических запоров и других заболеваний пищеварительного тракта. Согласно литературным данным, течение беременности и родов у подавляющего большинства матерей, дети которых страдают хроническим запором, было неблагополучным [5]. Раннее прекращение грудного вскармливания, переход на искусственные смеси, неправильное введение прикорма, а также несвоевременный перевод на общий стол детей грудного возраста способствуют возникновению пищевой аллергии, приводя-

Ye.V. Komarova, O.S. Gundobina

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Role of prebiotics in treatment of functional constipations in children

The article is devoted to the functional disorders of the large bowel motility among children. The authors examine the reasons for the given pathology and opportunities for the lactulose application as a prebiotic within the comprehensive therapy.

Key words: constipation, treatment, prebiotics, children.

щей к воспалительным изменениям слизистой оболочки толстой кишки. И наоборот, воспалительные заболевания кишки, нарушение всасывания пищевых веществ могут приводить к сенсibilизации организма пищевыми аллергенами. Так, по данным Е.Г. Зеленовой (1992) и И.И. Балаболкиной (1997), пищевая аллергия у больных с дисфункцией кишечника и/или хроническим колитом выявляется в 10–50% случаев [6]. В зарубежной литературе последних лет особое значение придается возникновению гастроинтестинальных дисфункций при употреблении коровьего молока. Недостаток в рационе пищевых волокон, высококалорийное питание, избыток белково-углеводной пищи и животных жиров являются причиной возникновения расстройств кишечной моторики, проявляющихся гипокинезией у более старших детей. Кроме того, нарушения в привычном режиме питания, связанные с началом посещения детского сада и школы, также могут приводить к дисфункциям кишечника [7]. Еще в 1972 г. В.Х. Тянь предполагал, что «при запорах нарушаются обычные рефлекторные связи с переходом с привычного режима питания на однообразную диету. Продукты питания, бедные плотными остатками, по-видимому, являются недостаточными раздражителями для функции толстой кишки». В дополнение к этому избыточное употребление животных жиров приводит к увеличению синтеза холестерина и желчных кислот печенью. Под воздействием микрофлоры кишечника они преобразуются во вторичные (фекальные) желчные кислоты и другие, потенциально токсичные метаболитические продукты, которые являются канцерогенами для толстой кишки. Низкое содержание клетчатки в пище обуславливает замедленное продвижение содержимого по толстой кишке, что способствует повышению концентрации метаболитов желчных кислот в кале и увеличению продолжительности их контакта со слизистой оболочкой толстой кишки [8]. Все это в сумме приводит к копростазу, в результате нарушаются процессы формирования и продвижения кала по кишечнику. Длительное пребывание пищи в кишечнике способствует обильному размножению бактерий, оказывающих негативное влияние на нормальную кишечную микрофлору, выполняющую в организме человека важные физиологические и иммунологические функции. В частности, бифидофлора участвует в обмене желчных кислот, синтезирует дезоксихолевую кислоту, которая является мощным стимулятором моторики толстой кишки. Лактобактерии имеют слабо выраженные антигенные свойства, вступают в контакт со слизистой оболочкой кишечника и предохраняют ее от внедрения патогенных микробов. Кроме того, они продуцируют молочную кислоту, а кислая среда препятствует росту многих патогенных бактерий и грибов. Таким образом, при запорах создаются условия для размножения атипичной флоры, которая является источником аутоинтоксикации.

В отделении гастроэнтерологии НЦЗД РАМН было проведено исследование по изучению микрофлоры у детей с хроническим функциональным запором. По данным биохимического анализа микрофлоры кишечника у всех пациентов ($n = 51$) был снижен общий уровень ко-

роткощепочечных жирных кислот (КЦЖК), отображающий метаболитическую активность как просветных, так и пристеночных популяций. Низкий общий уровень метаболитов свидетельствует о понижении метаболитической активности нормальной микрофлоры, являющейся основным продуцентом КЦЖК, а также косвенно указывает на снижение моторики толстой кишки. Была выявлена обратная линейная зависимость уровня КЦЖК от тяжести основного заболевания ($r = -0,838$, $p = 0,006$). Данные, полученные при биохимическом исследовании микрофлоры кишечника, свидетельствовали о выраженных нарушениях в микробиоценозе толстой кишки и соответствовали результатам микробиологического анализа кала, где в большинстве случаев (74%) при посеве кала определялась 1-я степень дисбактериоза по классификации И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991), характеризующаяся снижением на 1–2 порядка количества бифидо- и лактобактерий, а также кишечной палочки. Дисбактериоз 2-й степени диагностирован у 26% детей; типичным было подавление роста облигатной микрофлоры, в первую очередь, лакто- (у 92% пациентов) и бифидобактерий (у 67% больных), снижение уровня роста кишечной палочки (у 42%), а также усиление роста стафилококков — *S. aureus et epidermidis* (у 8% детей) и других условно-патогенных микроорганизмов. Учитывая, что микробные нарушения всегда вторичны, для их коррекции, прежде всего, необходимо устранить вызывающие их негативные факторы, проводить лечение основной болезни. Если этих мер недостаточно, то в комплексное лечение запоров следует включать препараты, способствующие нормализации микрофлоры кишечника. С этой целью используют три группы средств разного механизма действия: пробиотики, пребиотики и синбиотики.

Пробиотики — лекарственные препараты, продукты питания или биоактивные добавки к пище (БАД) в виде монокультур или комбинированных культур на основе живых представителей облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки) или апатогенных спорообразующих микроорганизмов (в Бактисубтале — *B. cereus*, в Споробактерине — *B. subtilis*) и сахаромикетов (в Энтероле — *Saccharomyces boulardii*). Пребиотики — это натуральные или синтетические средства немикробного происхождения: лекарственные препараты, продукты питания и БАД, селективно стимулирующие рост и/или метаболитическую (ферментативную) активность одного или нескольких видов нормофлоры. Они не всасываются в тонкой кишке и подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке. Большая часть пребиотиков относится к олигосахаридам или полисахаридам (пищевые волокна). Олигосахаридами, в свою очередь, могут быть природными (фруктозоолигосахаридами — инулин и галактозоолигосахаридами — лактитол) и синтетическими — лактулоза. Лактулоза — кристаллическое вещество хорошо растворимое в воде, не встречающийся в природе дисахарид, в котором каждая молекула галактозы связана и-1,4-связью с молекулой фруктозы. Из-за отсутствия у человека соответствующих ферментов, при приеме внутрь, лактулоза не гидролизует в верхних отделах

желудочно-кишечного тракта и поступает в толстую кишку в неизмененном виде, где под действием лакто- и бифидобактерий происходит ее разложение на короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, пропионовая, масляная), в результате чего снижается pH содержимого толстой кишки и повышается осмотическое давление [9]. «Защисление» содержимого толстой кишки препятствует размножению гнилостных бактерий, а изменение осмотического давления способствует увеличению объема каловых масс (за счет перераспределения воды), размягчению стула и стимулирует перистальтику, в результате снижается время контакта инфекционных агентов и их метаболитов со слизистой оболочкой толстой кишки, облегчается элиминация микробов и их токсинов из организма [10]. Выявлена четкая корреляционная связь между концентрацией жирных кислот и численностью популяций клебсиелл (*Klebsiella*), протей (*Proteus spp.*), шигелл (*Shigella*) [11]. Увеличение продукции кишечными бактериями короткоцепочечных жирных кислот нормализует трофику эпителия толстой кишки (за счет продукции бутирата), улучшает ее микроциркуляцию (эффект пропионата) и обеспечивает антимикробное действие [12]. Слизистая оболочка толстой кишки обильно инфильтрована лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, являющимися источником биологически активных веществ, в частности цитокинов. Лактулоза способна вызывать иммунокорригирующий эффект, усиливая рост бифидобактерий, которые в свою очередь стимулируют продукцию интерферонов, интерлейкинов (ИЛ 1 и ИЛ 6), активируют макрофаги [13, 14]. Таким образом, лактулоза не только нормализует микроэкологию толстой кишки, но и через систему интерлейкинов стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета.

Применение лактулозы не уменьшает абсорбцию витаминов и не вызывает привыкания. Ни в одном исследовании за все время применения лактулозы не было получено никаких прямых или косвенных доказательств наличия у нее мутагенных, генотоксических или тератогенных эффектов.

В нашем исследовании для коррекции дисбиотических нарушений толстой кишки применялся Дюфалак (Solvay Pharmaceuticals, Нидерланды), содержащий 66,7 г лактулозы в 100 мл препарата. Преимуществом этого препарата для применения в педиатрии является форма выпуска (сироп), которая позволяет использовать его у детей раннего возраста. Препарат не вызывает привыкания и может назначаться в течение длительного периода времени. Лактулоза также обладает выраженным слабительным действием, однако применение слабительных препаратов, широко используемых у взрослых, по нашему мнению, не обосновано при лечении хронических запоров у детей, ввиду разных ведущих патогенетических механизмов возникновения заболевания.

Исследуемый препарат лактулозы в качестве слабительного средства, мы применяли только у детей младшего возраста с условно-рефлекторным запором для преодоления у ребенка негативизма, связанного с де-

ДЮФАЛАК®

лактүлоза

- Лечение дисбактериоза кишечника
- Эффективен при запорах различной этиологии
- Показан при печеночной энцефалопатии при гепатитах и циррозах
- Безопасен для грудных детей и беременных женщин



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
 тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
 E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>
<http://www.mucoviscidos.ru>, <http://www.gastrosite.ru>

фекацией, но не более 14 дней. Оптимальной считалась доза препарата, при приеме которой у ребенка устанавливался ежедневный самостоятельный стул, соответствующий 4–5 типу Бристольской шкалы кала. На фоне приема слабительного препарата проводили приучение ребенка к горшку, что является одним из наиболее важных компонентов в лечении детей в возрасте до 3-х лет, так как большинство детей носили «памперсы», и запоры у них были связаны именно с высаживанием на горшок.

У остальных детей Дюфалак применялся в пребиотической дозе, как правило, не превышающей 2,5–5 мл в сут у детей раннего возраста и 5–10 мл в сут у детей старшего возраста. Курс составлял 28–31 день. В результате использования лактулозы в качестве пребиотика отмечались стабилизация и восстановление уровня нормальной кишечной микрофлоры и ее функций. Обладая пребиотическими свойствами, препарат способствовал восстановлению баланса микрофлоры кишечника, что играло важную роль в лечении функциональных запоров у детей.

В 2002 г. I. Mangin и соавт. было проведено слепое, рандомизированное, контролируемое исследование с помощью нового молекулярного метода (количественный анализ РНК методом дот-блот гибридизации) [15]. При этом 48 пациентов с запорами получали лактулозу или

полиэтиленгликоль. Через 4 нед после применения лактулозы у 72% больных повышался «бифидобактериальный РНК-индекс», в то время как в контрольной группе он повышался только у 17% больных. В некоторых случаях увеличение *Bifidobacterium* сопровождалось уменьшением *Clostridium* и *Bacteroides*. Выраженность таких изменений кишечной микрофлоры индивидуальна и может зависеть от наличия особых видов *Bifidobacterium*, предпочитающих лактулозу. A. Terada и соавт. также показали, что даже низкие дозы лактулозы обладают бифидогенным эффектом [16].

Лактулоза может использоваться для коррекции дисбактериоза кишечника различного происхождения, включая нарушение состава микрофлоры, вызванные приемом антибиотиков. Многолетний опыт применения Дюфалака позволяет определенно говорить о его эффективности и безопасности у пациентов всех возрастных групп, в т.ч. детей первого года с первых дней жизни, даже у недоношенных [8]. Однако, учитывая, что указанный препарат лактулозы содержит до 1,5 г галактозы и до 0,9 г лактозы в 15 мл сиропа, детям с галактоземией и лактазной недостаточностью в качестве пребиотика рекомендуется использовать другой препарат. Так же Дюфалак должен с осторожностью применяться у больных с сахарным диабетом. Препарат противопоказан при кишечной непроходимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. — М.: Правда, 2000. — С. 72.
2. Youssef N.N., Langseder A.L., Verga B.J., Mones R.L., Rosh J.R. Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Children's Hospital. — V. 41, № 1. — P. 56–60.
3. Веретенников В.И., Блинчев Н.М., Шабав В.Н. Хирургическое лечение запоров у детей и взрослых // Предупреждение и лечение запоров: Тезисы докладов науч.-практической конференции. — Тула, 1986. — С. 59 — 63.
4. Баранов А.А., Климанская Е.В. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). — М., 1999. — 210 с.
5. Sonnenberg A., Koch T.R. Epidemiology of constipation in the United States // Dis. Colon Rectum. — 1989. — V. 32. — P. 1–8.
6. Зеленова Е.Г. Микроэкология кишечника у детей с аллергодерматозами, заболеваниями органов пищеварения и ее коррекция // Мед. аспекты микробиол. экологии. — М., 1992. — № 6. — С. 23–25.
7. Zaslavsky C., De Barros S.G., Gruber A.C. et al. Chronic functional constipation in adolescents: clinical findings and motility studies // J. Adolesc. Health. — 2004. — V. 34, № 6. — P. 517–522.
8. Запруднов А.М. Болезни органов пищеварения у детей: в чем причина? // Врач. — 2000. — № 1. — С. 14–16.
9. Бельмер С.В. Лечение запоров у детей первых лет жизни препаратами лактулозы // Детский доктор. — 2001. — № 1. — С. 46–48.
10. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — V. 32 (Suppl. 22). — P. 41–44.
11. Duffy L.C., Zielezny M.A., Riepenhoff-Tarty M. et al. Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn // Endocr. Regulations. — 1993. — V. 27. — P. 223–229.
12. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // Drugs. — 1997. — V. 53, № 6. — P. 930–942.
13. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood // Eur. J. Nutr. — 2002 (Suppl. 1). — I/32–I/37.
14. McCracken V.J., Gaskins H.R. Probiotics and the immune system.-in: Tannock GW ed. Probiotics a critical review. Wymondham: Horizon Scientific Press, 1999. — P. 85–111.
15. Mangin I. et al.: Molecular Analysis of Intestinal Microbiota Composition to Evaluate the Effect of PEG and Lactulose Laxatives in Humans // Microbial Ecology in Health and Disease. — 2002. — V. 14, № 1. — P. 54–62.
16. Terada A., Hara H., Kataoka M., Mitsuoka T. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora // Microbial Ecology in Health and Disease. — 1992. — № 5. — P. 43–50.