

Лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(1):30-35. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157876

Резюме. У статті викладені сучасні відомості про основні патогенетичні механізми розвитку й клінічні прояви функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку відповідно до Римських критеріїв IV. Подані вимоги до пробіотичних препаратів, що застосовуються в сучасній медицині. Акцентовано увагу на основних характеристиках найбільш вивченого пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* (LGG). Проведено аналіз результатів клінічних досліджень із застосуванням LGG з метою лікування й профілактики функціональних та органічних захворювань у дітей. Подано основні фармакологічні властивості й характеристику продукту Актив Флора бебі, що нещодавно з'явилася на фармацевтичному ринку України, обґрунтовано основні показання до призначення пробіотика.

Ключові слова: функціональні розлади; травний тракт; діти; *Lactobacillus rhamnosus GG*

Актуальною проблемою цивілізаційного розвитку будь-якої країни є збереження й покращення стану здоров'я населення. Показники здоров'я населення мають бути не тільки одними з провідних показників економічного добробуту держави, але й маркером екологічного, соціального й психологічного стану країни. Економічні проблеми, які мають місце в нашій країні протягом останніх років, у сукупності з екологічними негараздами й соціальними проблемами, які вирішує спільнота, призвели до істотного погіршення показників здоров'я населення. Особливу занепокоєність фахівців викликає стан здоров'я дитячого населення країни, тому що від здоров'я підростаючого покоління залежать перспективи майбутнього розвитку країни. Реформи в галузі охорони здоров'я, що впроваджуються зараз в Україні, дозволять стандартизувати педіатричну медичну допомогу на засадах доказової й персоналізованої медицини та сприятимуть впровадженню інновацій у педіатричну практику [5].

У структурі загальної захворюваності дитячого населення патологія шлунково-кишкового тракту традиційно посідає друге місце після хвороб органів дихання. Маніфестація проявів порушення травної системи може відбуватися вже з перших днів життя

дитини й значно погіршувати якість життя дитини й родини в цілому. Слід зазначити, що більшість цих проявів не мають під собою органічних підстав і мають функціональний характер [4, 6, 8]. Враховуючи поширеність функціональних кишкових розладів у дітей раннього віку на тлі анатомо-фізіологічних особливостей, можна вважати, що ці стани в більшості дітей мають адаптаційний характер за умов дозрівання органів травного тракту.

Актуальність вивчення проблеми функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГР) у дітей насамперед пов'язана з необхідністю визначення серед дітей різного віку груп ризику розвитку основних функціональних порушень, зі своєчасною оцінкою основних клінічних проявів і вибором оптимальних методів діагностики й лікування. Вивченню проблем додають доцільності катamnестичні дані дітей із ФГР, які свідчать про високий ризик розвитку й ускладнений перебіг органічних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей цієї групи в подальшому.

Згідно із сучасними уявленнями, функціональні порушення являють собою різноманітні розлади взаємодії між кишечником і головним мозком (disorders of gut-brain interaction) [14]. Відповідно до Римських критеріїв IV (2016) виділяють дві основні групи ФГР:

група G — функціональні порушення в новонароджених і малюків, група H — порушення в дітей і підлітків.

Морфофункціональною основою порушення цереброінтестинальної взаємодії в новонароджених і малюків виступає недосконалість моторної функції (фізіологічний гастроєзофагеальний рефлюкс, порушення акомодатції шлунка й пілоричної моторики, дискінезії тонкої й товстої кишки), секретії (значна варіабельність активності шлункової, панкреатичної й кишкової ліпази, низька активність пепсину, незрілість дисахаридаз, зокрема лактази) [6, 17].

Серед ФГР у дітей раннього віку найчастіше зустрічаються прояви малюкової кольки, функціонального запору й регургітація в немовлят. У дітей старшого віку й підлітків переважають функціональна диспепсія, функціональний абдомінальний біль і різні варіанти синдрому подразненого кишечника [6]. Основним синдромом, яким здатні маніфестувати найбільш поширені ФГР, незалежно від віку дитини, є больовий. Синдром абдомінального болю не є специфічним для ФГР, тому велику увагу необхідно приділяти виключенню можливих органічних причин болю в будь-якому віці дитини. Заспокоює той факт, що, за даними літератури, у 95 % малюків біль має функціональний характер [4, 10].

Патогенез функціональної кольки визначається сукупністю різних причин і механізмів. Одним зі значущих чинників розвитку болю є незрілість центральної й периферичної регуляції іннервації кишечника. Це призводить до нерівномірного збудження перистальтичною хвилею різних ділянок кишечника й розвитку різкого спазму певних відділів тонкого кишечника, що й проявляється болем у вигляді кольки.

Значуща складова болю в дітей різного віку обумовлена підвищеним газоутворенням і розтяганням стінки кишечника. Транзиторна лактазна недостатність на тлі гіпоксичного пошкодження ентероцитів і вікових особливостей ферментативної активності кишечника, особливо в дітей з малим терміном гестації, сприяє розвитку кишкового метеоризму в процесі перетравлення їжі.

Дискінетичні порушення товстої кишки з одночасним виникненням гастроілеального й гастроцекального рефлексів провокують часті напади малюкової кольки під час або після прийому їжі.

Підтверджено наявність взаємозв'язку між рівнем деяких гастроінтестинальних гормонів у крові дітей і вираженістю проявів малюкової кольки. Низька гормоноподібних речовин (гастрин, секретин, холецистокінін, мотилін тощо) здатні чинити регулюючий вплив на моторну й секреторну функції шлунково-кишкового тракту. Підвищення вмісту мотиліну на тлі дефіциту холецистокініну в дітей віком до 3 місяців сприяє стійким і вираженим проявам абдомінального больового синдрому. Низька концентрація холецистокініну також обумовлює високу збудливість й подразливість дітей із проявами ФГР [7, 11, 14].

Результатом розладів моторної й чуттєвої функцій при ФГР у дітей раннього віку є порушення секре-

торної функції й стану проникності епітеліального бар'єра, що є одночасно і наслідком, і причиною порушень мікробіоти кишечника. Дослідження свідчать, що в дітей із малюковою кількою мікробіоценоз кишечника є менш різноманітним, ніж у здорових дітей. Крім того, зміни мікробіоти в дітей раннього віку з функціональними гастроінтестинальними порушеннями супроводжуються збільшенням вмісту кишкової палички, клібсієли й зниженням кількості лактобактерій. Підвищення питомої ваги представників умовно-патогенної флори тягне за собою надлишкову продукцію коротколанцюгових жирних кислот (ацетат, бутират, пропіонат) і газів (метан, водень, двоокис вуглецю). Подальше накопичення цих продуктів призводить до декон'югації жовчної кислоти й підкислення катіонів товстої кишки, що порушує транспорт рідини й електролітів через слизову товстого кишечника з розвитком діарейного синдрому в поєднанні з проявами кишкового метеоризму. Порушення ферментації вуглеводів бактеріями та їх всмоктування є причиною підвищення продукції водню, що асоціюється з діарейним синдромом, на той час як значна продукція метану пов'язана з формуванням запору [16, 19].

Протягом останніх років зросла цікавість фахівців до ролі мікробіома в патофізіології малюкової кольки. Вплив сукупності мікроорганізмів кишечника на стан здоров'я хазяїна настільки потужний, що Marc Pigrau та співавт. [34] запропонували концепцію осі «мікробіом — кишечник — головний мозок».

Пильна увага науковців до мікробіотичного фактора при функціональних гастроінтестинальних розладах у дітей раннього віку пояснюється також тим фактом, що протягом останніх років для корекції ФГР широко використовуються саме пробіотичні препарати [33].

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation, WGO) від 2017 року, до пробіотиків відносять живі мікроорганізми, які здатні приносити користь при введенні їх в організм хазяїна в адекватній кількості. Мікроорганізми, що застосовуються як пробіотики, повинні відповідати ряду таких критеріїв і вимог:

- генетична ідентифікація (рід, вид, штам);
- здатність прикріплюватись до слизових оболонок і зберігати життєздатність і функціональні властивості в кишечнику протягом певного часу;
- стійкість при контакті з активними речовинами шлунково-кишкового тракту (ферменти, соляна кислота, жовчні кислоти);
- високий рівень стабільності під час технологічного процесу виробництва препарату;
- висока клінічна ефективність як у лабораторних, так і в клінічних умовах;
- високий рівень безпеки застосування (відсутність токсичності, патогенності, резистентності до антимікробних засобів) [36].

Сучасний фармацевтичний ринок щорічно пропонує нові пробіотичні препарати, однак вибір з

усього різноманіття дійсно ефективного засобу залишається важливою проблемою для лікарів усіх спеціальностей, а особливо педіатрів. Це обумовлено нестабільністю й вразливістю мікробіоти дитини, великою залежністю від внутрішніх і зовнішніх впливів.

При виборі й призначенні пробіотичних препаратів для лікування функціональних або органічних захворювань травної системи в дітей раннього віку необхідно враховувати фізіологічні й біохімічні властивості мікроорганізмів, що входять до їх складу. Найчастіше пробіотичні препарати містять представників видів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, але необхідно пам'ятати, що основні ефекти представників мікробіоти штамозалежні, навіть представники одного виду бактерій можуть мати суттєві відмінності. До найбільш відомих пробіотичних штамів належать лактобактерії (*L.acidophilus*, *L.casei*, *L.bulgaricus*, *L.reuteri*, *L.plantarum*, *L.rhamnosus* GG (LGG)), біфідобактерії (*B.bifidum*, *B.adolescentis*, *B.infantis*, *B.longum*, *B.thermophilus* тощо) і грампозитивні коки (*Str.thermophilus*, *Staph.diaacetylactis*, *Enterococcus faecium*) [2, 9, 18].

На сьогодні найбільша кількість наукових робіт у фахових джерелах (понад 400 публікацій, 15 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень) присвячена LGG — представнику грампозитивних анаеробних бактерій, що не утворюють спор [7].

Вивчення властивостей цього мікроорганізму почалось ще з кінця XX століття й триває до цього часу. Успіхи медичної мікроекології й розвиток сучасних молекулярно-генетичних методів, розробка нових наукових технологій у галузі дослідження мікробіоти людини (геноміки, транскриптоміки, епігеноміки, протеоміки) дозволили ретельно вивчити можливі метаболічні, біохімічні й імунологічні особливості симбіотичних і антагоністичних стосунків між цим представником мікробіоти й організмом хазяїна. Проведені дослідження в різних вікових групах пацієнтів дозволили культурі LGG отримати підтверджений статус безпеки (Qualified Presumption of Safety, QPS) від наукового комітету Європейської комісії з ліків і харчових продуктів (EFSA Scientific Committee) [3, 23, 30].

LGG має високу активність щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, чинить пряму антимікробну й антитоксичну дію щодо вірусів роду *Rotavirus* і бактерій *C.difficile* та *E.coli*. Відповідно до рекомендацій експертів Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології із застосування пробіотиків (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2014; ESPGHAN), на даний час тільки два штами можуть бути рекомендовані для лікування гострої діареї в дітей: LGG і *S.bouardii*. Це дозволяє успішно застосовувати пробіотики, до складу яких входить LGG, для лікування ротавірусних ентеритів і профілактики й лікування нозокоміальних інфекцій [17]. Дослідження А. Guarino та співавт. [17] за участю 287 дітей з гострою діареєю не тільки пока-

зали ефективність LGG щодо зменшення тривалості вірусної діареї приблизно на 10 % (середня тривалість 123 години в групі плацебо проти 110 годин у дітей, які отримували препарати з LGG) і термінів госпіталізації дітей з ентеритом, але й продемонстрували значне зниження частоти виділення ротавірусу після лікування.

Загальносвітовою проблемою на сьогодні залишається проблема антибіотик-асоційованої діареї (AAD). Статистичні дані свідчать, що в 5–30 % пацієнтів, які отримують антибактеріальну терапію, розвиваються декомпенсовані порушення мікробіоти кишечника, які клінічно проявляються діарейним синдромом. Серед етіологічних факторів AAD одне з провідних місць посідає грампозитивна споруворуюча облигатно-анаеробна бактерія *C.difficile*, що спричинює псевдомембранозний коліт. Міжнародний клінічний досвід уже сьогодні свідчить, що AAD, викликана *C.difficile*, може набути характеру пандемії. Цьому сприяють циркулюючі високовірулентних госпітальних токсигенних штамів *C.difficile*, зростання інвазивності медичних втручань, агресивна антибактеріальна терапія, збільшення числа пацієнтів із факторами ризику розвитку AAD [20, 26, 35].

Метааналіз, проведений Lynne V. McFarland [27], включав 21 рандомізоване клінічне дослідження з профілактики антибіотик-асоційованої діареї з дослідженням ефективності чотирьох пробіотиків. У роботі доведено, що тільки LGG і *S.bouardii* мали достатню ефективність проти *C.difficile*-інфекції.

Важливою особливістю пробіотичних бактерій є їх здатність до підвищеної адгезії на слизовій оболонці. Адгезія є невід'ємним механізмом колонізаційного потенціалу пробіотичних мікроорганізмів для реалізації протиінфекційної дії. Фіксація відбувається завдяки глікокон'югованим рецепторам, забезпечує колонізаційну резистентність і перешкоджає адгезії й інвазії патогенних мікроорганізмів. Максимальною здатністю до адгезії відзначаються пробіотичні штами LGG, *B.lactis* BB12 [13, 31].

Адгезія LGG сприяє зміцненню бар'єрних властивостей слизової оболонки за рахунок підвищення синтезу білків оклюдинів у зоні міжклітинних контактів, підвищенню синтезу муцину, стимуляції синтезу й активації рецептора епітеліального фактора росту [28, 37, 38].

Адгезія бактерій до кишкового епітелію дозволяє пробіотикам реалізовувати взаємодію з імунною системою кишечника. Пробиотичні мікроорганізми впливають на вроджений і адаптивний імунітет на рівні епітелію, дендритних клітин, моноцитів/макрофагів, Т- і В-лімфоцитів і NK-клітин. Пробиотики перешкоджають апоптозу шляхом активації антиапоптотичних Akt-протеїназ й покращують тим самим стан кишкового епітелію, як було показано в експерименті з призначенням LGG при цитокін-індукованому апоптозі [1].

Відомо, що одним із важливих патогенетичних механізмів формування імунопатології в дітей, які часто хворіють, є порушення мукозального імунітету.

Зниження активності факторів місцевого імунітету значною мірою сприяє розвитку вірусно-бактеріальних інфекцій, персистенції збудника й розвитку специфічних ускладнень. Результати проведених рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показали, що застосування пробіотиків, які містять LGG, у групі дітей, які часто хворіють, віком від 2 до 6 років на 27–31 % зменшує частоту гострих респіраторних інфекцій порівняно з групою плацебо. Ці ефекти стали можливими за рахунок підвищення рівня сироваткового IgA, збільшення фагоцитарної активності завдяки посиленню експресії на поверхні фагоцитів рецепторів CR1, CR3, FcγRIII і FcαR, що полегшувало розпізнавання ними патогенів, посилення продукції інтерлейкіну-12 і -15, які є ключовими цитокінами для дозрівання й активації природних кілерів і суттєвого зниження продукції прозапальних цитокінів [15, 21, 29].

Однією з основних функцій мікрофлори кишечника є участь у процесах ферментативного перетравлювання й всмоктування основних харчових інгредієнтів. Для деяких груп бактерій основним шляхом катаболізму вуглеводів і основним джерелом енергії у вигляді АТФ є процес бродіння. У цьому процесі анаеробного окиснення вуглеводів кінцевим продуктом виступає молочна кислота, саме тому процес зветься молочнокислим бродінням, а бактерії, що ферментують цей процес, — молочнокислими. Залежно від того, які продукти утворюються в результаті бродіння, молочнокислі бактерії прийнято поділяти на 2 групи: гомоферментативні й гетероферментативні. Гомоферментативні бактерії утворюють головним чином молочну кислоту (понад 90 % усіх продуктів бродіння), а гетероферментативні бактерії близько 50 % глюкози перетворюють у молочну кислоту, а решту — в етиловий спирт, діацетил, перекис водню, оцтову кислоту й вуглекислий газ. Представники гомоферментативних бактерій газів не виробляють.

Принципова відмінність між двома типами бактерій полягає в різному наборі ферментів гліколізу. У групі гомоферментативних бактерій основний фермент гліколізу — альдолаза, на той час як основний фермент гетероферментативних бактерій — фосфокеталаза. Окрім основного ферменту, представники гетероферментативних бактерій мають ще досить широкий спектр ферментативної активності, що проявляється вираженою здатністю до синтезу різноманітних біологічно активних речовин.

Відповідно до рекомендацій WGO від 2017 року, при виборі препарату для лікування дітей раннього віку з функціональними й органічними захворюваннями травного тракту перевагу слід віддавати пробіотичним препаратам, до складу яких входять представники гомоферментативних бактерій. Цей вибір є доцільним, тому що кінцеві продукти молочнокислого бродіння накопичуються в кишечнику середовищі в різних кількісних співвідношеннях залежно від особливостей мікроорганізму й оточуючих умов і здатні істотно впливати на процеси перетравлювання й всмоктування в кишечнику. Використання про-

біотичних штамів гетероферментативних бактерій у деяких випадках може провокувати прояви кишкового метеоризму за рахунок накопичення газів. До цього можуть приєднуватися розлади у вигляді діарейного синдрому через підвищення вмісту водню. Розвиток побічних ефектів при застосуванні штамів гетероферментативних бактерій найбільш вірогідний у дітей раннього віку за рахунок нестабільності ферментативних механізмів і напруженості біохімічних процесів.

Lactobacillus rhamnosus GG належить до групи гомоферментативних бактерій. Продукт кінцевого метаболізму лактози за участю LGG — молочна кислота — чинить потужний позитивний вплив на мікробіоту кишечника за рахунок зниження рН кишкового середовища. Підтримання оптимальних значень рН створює умови, непридатні для життєдіяльності патогенних бактерій, і сприяє росту представників автотонної мікрофлори, нормалізує гемодинаміку кишкового тракту, регулює моторику кишечника й темпи транзиту їжі, сприяє стабілізації проникності стінки кишечника та підтриманню стабільності епітеліоцитів [9, 12].

Досвід застосування пробіотичних препаратів, що містять LGG, з метою корекції функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку продемонстрував високу клінічну ефективність препаратів. Дослідження, проведене Anna Pärtty та співавт. [32] у 2013 році, продемонструвало, що прояви маюкової кольки, загального занепокоєння, кишкового метеоризму, різні форми порушення дефекації спостерігались на 33 % рідше в групі дітей, які отримували пробіотичні препарати з LGG, ніж у дітей контрольної групи. Катамнестичне обстеження, виконане через рік після лікування, показало збереження позитивного впливу проведеної терапії на показники фізичного й психічного здоров'я дітей із дослідної групи.

Безпека застосування *L.rhamnosus* неодноразово описана в експериментальних і клінічних дослідженнях щодо використання пробіотичного штаму як у хворих на органічні й функціональні захворювання, так і у здорових осіб (Dani et al., 2002; Salminen et al., 2004). Неодмінною перевагою пробіотиків, до складу яких входить LGG, є безпека використання без виникнення будь-яких несприятливих побічних ефектів серед різних вікових груп пацієнтів — від новонароджених до людей похилого віку (Floch et al., 2008). Використання LGG у вагітних жінок і новонароджених з метою запобігання колонізації *Candida* є вагомим доказом високого профілю безпеки пробіотика [22, 25]. Доведено, що ризик розвитку бактеріємії при застосуванні LGG навіть у новонароджених становить менше ніж 1 випадок на 1 млн [24].

Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився новий пробіотик Актив Флора бебі, до складу якого входить LGG у дозі 1 млрд бактерій в одній краплі. Ця кількість мікроорганізмів відповідає рекомендаціям WGO від 2017 року і цілком достатня для надання позитивного впливу на здоров'я дитини [36].

Істотною перевагою поданого продукту є те, що його використання дозволено в новонароджених дітей, недоношених дітей із низькою масою тіла та вагітних. До складу пробіотика не входять барвники й алергічні складові, такі як лактоза, сахароза, молочні білки. Пробиотик не містить глютену.

Унікальною відмінністю продукту від схожих за складом є присутність у Актив Флора бебі жирової складової у вигляді оливкової олії. Згідно з рекомендаціями педіатрів, цей вид олії рекомендовано додавати до блюд першого прикорму (злакових каш, овочевого пюре) дітям, починаючи з 7–8 місяців життя. Склад цієї олії унікальний і цілком відповідає потребам дитячого організму. Олія містить жирні кислоти, які за профілем мало чим відрізняються від жирних кислот материнського молока. Найбільший відсоток концентрації становить олеїнова кислота. Її частка в олії коливається від 50 до 80 %. Від 5 до 20 % становлять лінолева й пальмітинова кислоти. До складу оливкової олії входять потужні антиоксидантні складові, висок вміст вітамінів К, D, А. Цікаво, що до складу олії входить природний знеболюючий компонент — олеокантал.

Різноспрямовані цілющі компоненти оливкової олії забезпечують структурні й енергетичні потреби дитини, сприяють синтезу стероїдних гормонів, забезпечують фізіологічний розвиток нервової й кісткової тканини, чинять антиоксидантну дію й усувають гіповітаміноз жиророзчинних вітамінів.

Пробиотик Актив Флора бебі випускається в зручній для дитини раннього віку медикаментозній формі — оральні каплі у флаконі об'ємом 5 мл. Режим дозування: для новонароджених і дітей віком до 3 років: 1 крапля пробіотика 1 раз на добу під час їжі. Доза для дітей від 3 до 12 років становить 6 крапель на добу, а для дітей, старших від 12 років, і дорослих — 12 крапель на добу. Для матерів і медичних працівників, які проводять лікування дитини, дуже зручно є можливість однократного прийому продукту на добу.

Отже, новий продукт Актив Флора бебі, до складу якого входить LGG, відповідає всім вимогам WGO, що висувуються до сучасного пробіотика. Аналіз результатів наведених клінічних досліджень дозволяє рекомендувати призначення пробіотичного штаму LGG дітям різного віку для корекції функціональних гастроінтестинальних розладів, профілактики й лікування вірусних і бактеріальних гострих кишкових інфекцій, профілактики розвитку антибіотик-асоційованої діареї. Призначення пробіотичного штаму LGG може бути доцільним для імунокорекції в дітей, які часто хворіють.

Багаторічний досвід використання пробіотиків, до складу яких входить LGG, надає впевненість лікарям різних спеціальностей у правильному виборі препарату і є запорукою ефективного лікування функціональних та органічних захворювань різних органів і систем.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Abaturov AE, Gerasimenko ONB, Vysochina IL, Zavgorodniaia Nlu. *Defenziny i defenzin-zavisimyie zaboлевaniia [Defensins and defensin-dependent diseases]*. Odesa: VMV; 2011. 265 p. (in Russian).
2. Abaturov AE, Kriuchko TA, Agafonova EA, Krivusha EL, Nesina IN. *Probiotiki i vrachebnaia praktika [Probiotics and medical practice]*. Kharkiv: Planeta-Print; 2016. 128 p. (in Russian).
3. Abaturov AE. *The role of probiotics in the formation of microflora in infants fed with formulas. Zdorov'e rebenka. 2017;12(7):865-872. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.118604 (in Russian)*.
4. Abaturov AE, Zavgorodniaia Nlu. *Funktsional'naia dispepsiia u detei [Functional dyspepsia in children]*. Kyiv: Ukraï'na; 2017. 54 p. (in Russian).
5. Antipkin YuG, Volosovets OP, Maidannik VG, et al. *Status of child population health - the future of the country (part 1). Zdorov'e rebenka. 2018;13(1):1-11. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059. (in Ukrainian)*.
6. Belmer SV, Pechkurov DV. *The Rome IV criteria: a modern view on functional gastrointestinal disorders. Pediatric Nutrition. 2016;14(5):42-49. (in Russian)*.
7. Mazankova LN, Rybalchenko OV, Kornienko EA, Perlovskaya SG. *Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2016;61(1):16-26. (in Russian)*.
8. Ministry of Health of Ukraine. *Order on January 29, 2013. On Adoption of Standardized Clinical Protocols of Medical Care for Children with Diseases of the Digestive Organs. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13?lang=uk. Accessed: January 29, 2013. (in Ukrainian)*.
9. Khavkin AI. *Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta [Microflora of the digestive tract]*. Moscow: Fond sotsial'noi pediatrii; 2006. 414 p. (in Russian).
10. Khavkin AI. *Functional bowel disorders in children and the role of probiotics in their correction. Pediatric Nutrition. 2011;13(2):36-43. (in Russian)*.
11. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. *Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. Clin Infect Dis. 2003 Mar 15;36(6):775-80. doi: 10.1086/368080.*
12. Cao YN, Feng LJ, Liu YY, et al. *Effect of Lactobacillus rhamnosus GG supernatant on serotonin transporter expression in rats with post-infectious irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2018 Jan 21;24(3):338-350. doi: 10.3748/wjg.v24.i3.338.*
13. Collado MC, Grześkowiak Ł, Salminen S. *Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. Curr Microbiol. 2007 Sep;55(3):260-5. doi: 10.1007/s00284-007-0144-8.*
14. Drossman DA, Hasler WL. *Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.*
15. Fong FL, Shah NP, Kirjavainen P, El-Nezami H. *Mechanism of Action of Probiotic Bacteria on Intestinal and Systemic Immunities and Antigen-Presenting Cells. Int Rev Immunol. 2016 May 3;35(3):179-88. doi: 10.3109/08830185.2015.1096937.*
16. Ghoshal UC, Park H, Gwee KA. *Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb;25(2):244-51. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06133.x.*
17. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jul;59(1):132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.*
18. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. *Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.*
19. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. *Functional Disorders: Children and Adolescents.*

Gastroenterology. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.001.

20. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2008 Jul 31;13(31). pii: 18942.

21. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018 May 12. doi: 10.1007/s00431-018-3167-1.

22. Mailänder-Sánchez D, Braunsdorf C, Grumaz C, et al. Antifungal defense of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG is mediated by blocking adhesion and nutrient depletion. *PLoS One*. 2017 Oct 12;12(10):e0184438. doi: 10.1371/journal.pone.0184438.

23. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018 Feb;128:63-72. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.001.

24. Manzoni P, Mostert M, Leonessa L, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15;42(12):1735-42. doi: 10.1086/504324.

25. Manzoni P. Use of *Lactobacillus casei* subspecies *Rhamnosus* GG and gastrointestinal colonization by *Candida* species in preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Dec;45(Suppl 3):S190-4. doi: 10.1097/01.mpg.0000302971.06115.15.

26. McFarland LV, Ship N, Auclair J, Millette M. Primary prevention of *Clostridium difficile* infections with a specific probiotic combining *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, and *L. rhamnosus* strains: assessing the evidence. *J Hosp Infect*. 2018 Aug;99(4):443-452. doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.017.

27. McFarland LV. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2015 Apr 13;4(2):160-78. doi: 10.3390/antibiotics4020160.

28. Nishiyama K, Nakamata K, Ueno S, et al. Adhesion properties of *Lactobacillus rhamnosus* mucus-binding factor to mucin and extracellular matrix proteins. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;79(2):271-9. doi: 10.1080/09168451.2014.972325.

29. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr*. 2002 Nov;41(Suppl 1):I32-7. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.

30. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2015 Dec;61(4):273-92.

31. Pagnini C, Corleto VD, Martorelli M, et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: A proof-of-concept study. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 7;24(41):4652-4662. doi: 10.3748/wjg.v24.i41.4652.

32. Pärty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1272-7.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035.

33. Pärty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2018 Nov 29;10(12). pii: E1836. doi: 10.3390/nu10121836.

34. Pigrau M, Rodiño-Janeiro BK, Casado-Bedmar M, et al. The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Apr;28(4):463-86. doi: 10.1111/nmo.12717.

35. Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:161-176. doi: 10.1007/978-3-319-72799-8_10.

36. World Gastroenterology Organisation (WGO). Probiotics and prebiotics 2017: WGO Global Guideline. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Accessed: February 2017.

37. Yan F, Liu L, Dempsey PJ, et al. A *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem*. 2013 Oct 18;288(42):30742-51. doi: 10.1074/jbc.M113.492397.

38. Yan F, Polk DB. Characterization of a probiotic-derived soluble protein which reveals a mechanism of preventive and treatment effects of probiotics on intestinal inflammatory diseases. *Gut Microbes*. 2012 Jan-Feb;3(1):25-8. doi: 10.4161/gmic.19245.

Отримано 10.01.2019 ■

Кривуша Е.Л., Бабич В.Л., Леоненко Н.И.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Лечение функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей раннего возраста

Резюме. В статье изложены современные сведения об основных патогенетических механизмах развития и клинических проявлениях функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей раннего возраста в соответствии с Римскими критериями IV. Представлены требования к пробиотическим препаратам, которые применяются в современной медицине. Акцентировано внимание на основных характеристиках наиболее изученного пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* (LGG). Проведен анализ результатов

клинических исследований с применением LGG с целью лечения и профилактики функциональных и органических заболеваний у детей. Представлены основные фармакологические свойства и характеристика продукта Актив Флора беби, который недавно появился на фармацевтическом рынке Украины, обоснованы и представлены основные показания к назначению продукта.

Ключевые слова: функциональные расстройства; пищеварительный тракт; дети; *Lactobacillus rhamnosus* GG

O.L. Krivusha, V.L. Babich, N.Y. Leonenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Treatment of functional gastrointestinal disorders in infants

Abstract. The article presents modern information about the main pathogenetic mechanisms and clinical manifestations of functional gastrointestinal disorders in infants according to Rome IV criteria. The requirements for probiotic preparations used in modern medicine are presented. Attention is focused on the main characteristics of the most studied probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG. The analysis of the results of clinical studies using *Lactobacillus rhamnosus* GG for the treatment

and prevention of functional and organic diseases in children was carried out. The main pharmacological properties and characteristics of Active Flora baby food supplement are presented, which recently appeared on the pharmaceutical market of Ukraine, the main indications for the use of this food supplement are substantiated.

Keywords: functional disorders; digestive tract; children; *Lactobacillus rhamnosus* GG