

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# Педиатрия

2018, том 6, №1

Восточная  
Европа



Pediatrics. Eastern Europe

International scientific journal

2018, volume 6, number 1

Титова Н.Д.

## МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

ISSN 2307-4345 (print)  
ISSN 2414-2204 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

УДК 616-035.1

Титова Н.Д.  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Titova N.  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

## Младенческие колики как проявление нарушения микробиоценоза кишечника\*

Infant colic as a manifestation of violation of intestinal microbiocenosis

### Резюме

В статье представлены современные данные о патогенезе младенческой колики, отмечены основные предрасполагающие факторы к их возникновению у детей, доказана роль нарушений состава микрофлоры кишечника в генезе младенческой колики, приводящей к воспалительным изменениям, научно обосновывается применение пробиотических препаратов (*Lactobacillus reuteri*) как для профилактики, так и для лечения младенческих коликов. Приводятся данные о том, что пробиотики способствуют облегчению симптомов кишечной колики путем модуляции кишечной микрофлоры и воздействия на моторику кишечника, а также оказывают положительное влияние на формирование иммунной системы ребенка. Обсуждаются последние данные о результатах клинических исследований с применением *Lactobacillus reuteri* при коликах у детей, а также доказательства многостороннего положительного эффекта от их применения у детей.

**Ключевые слова:** младенческая колика, микробиота кишечника, БиоГаЯ, *Lactobacillus reuteri*.

### Abstract

The article presents modern data on the pathogenesis of infantile colic, identifies the main predisposing factors of its occurrence in children. The role of disorders of the composition of the intestinal microflora in the genesis of infantile colic, which leads to inflammatory changes, is proved. The use of probiotics (*Lactobacillus reuteri*) for both prevention and treatment of infant colic is scientifically justified. It is reported that probiotics improve the symptoms of intestinal colic through modulation of the intestinal microflora and influence on the intestinal motility. They also have a positive effect on the formation of the immune system of the child. The latest data on the results of clinical studies using *Lactobacillus reuteri* in colic in children are discussed, as well as the evidence of multilateral positive effect in children.

**Keywords:** infant colic, intestinal microbiota, BioGaia, *Lactobacillus reuteri*.

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения издательства запрещается

\* На правах рекламы.

На первом году жизни младенческие колики являются одной из частых причин обращения к врачам педиатрам и, как правило, серьезной проблемой для родителей ребенка. Коликами страдают 16–20% детей, начало их приходится на возраст 3–4 недели, интенсивность уменьшается с возрастом, и к 6-месячному возрасту они встречаются довольно редко, за исключением недоношенных детей [1, 2]. Критериями диагностики младенческой колики считаются приступы беспокойства и крика, начинающиеся и оканчивающиеся без видимой причины: эпизоды длятся 3 и более часов в день, повторяются 3 и более раз в неделю на протяжении не менее 1 недели, но в то же время не прогрессируют и отсутствуют нарушения в росте и развитии ребенка. Младенческие колики следует диагностировать после того, как было проведено полное клиническое обследование и дифференциальный диагноз с другими заболеваниями: хирургической патологией, инфекционными, соматическими заболеваниями, патологией нервной системы. Необходимо исключить так называемые симптомы тревоги – лихорадку, появление крови в стуле, судороги, изменения со стороны крови (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ), пассивное напряжение мышц брюшной стенки, отказ от еды, отсутствие самостоятельного стула. Предполагаемые причины развития младенческих кишечных коликов могут быть связаны с анатомо-физиологическими особенностями ребенка, морфофункциональной незрелостью структур пищеварительного тракта, вариативностью активности ферментов, поражением нервной системы, а также нарушениями функционирования оси «мозг – микробиом кишечника», так как между микробиотой кишечника, кишечником (включая его иммунную и нервную системы) и мозгом происходит двунаправленное взаимодействие [1–3].

Значимость нарушений микробиоценоза кишечника у младенцев в генезе коликов подтверждается многочисленными исследованиями с использованием современных методов секвенирования, выявившими качественные отличия в составе микробиоты кишечника у детей с коликами и без них. У детей с коликами выявлялось увеличение количества анаэробных грамотрицательных бактерий, высева *Clostridium difficile* по сравнению со здоровыми детьми аналогичного возраста был выше, наблюдалось значительное увеличение *E. coli* – частой причины метеоризма, клебсиеллы, уменьшение количества лактобактерий, а также снижение разнообразия микробиоценоза кишечника по сравнению с контрольной группой детей без коликов [1, 4, 5]. Качественный состав лактобактерий также важен, отдельные их виды (*Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus lactis*) могут вызывать метеоризм, брожение и способствовать возникновению коликов [1, 5].

Патогенез коликов у младенцев обусловлен многими факторами, но в первую очередь – нарушением формирования микробиоценоза кишечника под влиянием различных неблагоприятных воздействий не только в постнатальном периоде, но и в периоде внутриутробного развития. На качественный и количественный состав микробиоты младенца влияет микробиота матери ребенка, состояние ее здоровья, характер родоразрешения, грудное или искусственное вскармливание. Известно, что после введения прикорма изменяется внутривидовой состав бифидобактерий, увеличивается количество лактобацилл, становится более многочисленным представительство строгих анаэробов. Микробиоценоз кишечника ребенка устанавливается постепенно в течение последующих двух лет, и каждый ребенок в первые месяцы жизни проходит период транзитных нарушений состава микробиоты кишечника [4–6]. Вследствие функциональной незрелости желудочно-кишечный тракт ребенка чрезвычайно легко дезадаптируется под воздействием внешних и внутренних факторов. Проведение антибактериальной терапии новорожденному или матери, кесарево сечение, отсутствие грудного молока, вредные привычки у матери, недоношенность, искусственное вскармливание, преждевременное введение прикорма, перенесенные внутриутробные инфекции, гипоксическое поражение ЦНС, пищевая аллергия – все это приводит к нарушениям формирования микробиоценоза кишечника ребенка и предрасполагает к развитию в дальнейшем у ребенка воспалительных изменений в кишечнике. В настоящее время к факторам, приводящим к нарушениям процессов становления микробиоты, также относятся хронические заболевания, нарушения в

питании кормящей матери, избыточный вес, гестационный диабет матери, неблагоприятный эмоциональный фон – стрессы, депрессия. Биологическое равновесие микробиома ребенка также легко нарушается при острых респираторных заболеваниях, рахите, анемии, белково-энергетической недостаточности. Таким образом, становится ясно, что в той или иной степени нежелательные изменения микробиоты, могут встречаться у многих детей раннего возраста [1, 2, 5].

Независимо от преобладающего в каждом конкретном случае этиологического фактора можно выделить два основных механизма развития кишечной колики – моторные нарушения в кишечнике и повышенное газообразование. Причинами повышенного газообразования является неполное расщепление жиров, углеводов вследствие как ферментативной незрелости, так и нарушения состава микробиоты кишечника [3, 4].

Полноценная микробиота кишечника выполняет множество функций: обеспечивает колонизационную резистентность, подавляя размножение патогенной и условно-патогенной флоры, влияет на моторную функцию кишечника, важна для синтеза многих витаминов (группы В, К), участвует в расщеплении жиров, углеводов, при этом образуются газы и короткоцепочечные жирные кислоты [1]. Нарушение состава кишечной микробиоты приводит к нарушению пристеночного и полостного пищеварения, что ведет к метеоризму, изменению частоты и консистенции стула. Чем сильнее нарушены процессы нормального переваривания и всасывания, тем больше образуется кишечных газов, что провоцирует болевые ощущения. Болевой синдром при коликах, связанный с повышенным газообразованием, обычно сопровождается и спазмом участков кишечника, что проявляется беспокойством и длительным плачем ребенка. Появление колик обусловлено не только увеличением количества газа, но и его качественным составом, а это зависит от состава кишечной микробиоты. Нормальный микробиоценоз кишечника способствует регуляции двигательной активности кишечника за счет синтеза оксида азота из аргинина, что приводит к расслаблению мышц. Измененная патогенная и условно-патогенная микробиота, увеличивая воспаление, повышает и риск развития заболеваний кишечника [5].

Доказана роль дефицита лактобактерий в формировании моторных нарушений кишечника [4, 7, 8]. Накоплена большая доказательная база в отношении многостороннего положительного воздействия на микробиоценоз и моторику кишечника *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), доказан лечебный эффект при коликах, обусловленный сочетанием противовоспалительного действия и влияния на чувствительность и восприятие боли. При назначении *L. reuteri* отмечалось улучшение перистальтики кишечника [9]; доказано воздействие *L. reuteri* на висцеральную боль через влияние на нейроны толстой кишки, а также на регуляцию двигательного ответа. Это позволяет *L. reuteri* участвовать в коррекции таких ключевых факторов патогенеза кишечных колик, как нарушение состава микробиоты, воспаление и нарушения моторики [7, 9–11].

Измененный состав микробиома кишечника может привести к нарушению иммунного ответа на поступающие антигены и, как следствие, формированию оральной толерантности. Ряд авторов предлагает рассматривать младенческую колику как маркер аллергического воспаления [2, 9]. Большинство исследований свидетельствуют о том, что только определенные штаммы пробиотиков (в том числе *L. reuteri* ATCC 55130) могут оказывать стимулирующее действие на дендритные клетки кишечника с последующим стимулированием Т-reg (регуляторных) клеток и выработкой ИЛ-10 и способствовать формированию иммунологической толерантности [2, 12, 13].

© В последние годы появились многочисленные исследования, в которых обосновывается применение пробиотических препаратов в лечении младенческой колики, связанной с нарушениями формирования микробиоты кишечника, которая в свою очередь приводит к воспалительным изменениям в кишечнике. Эти предположения подтверждаются тем, что у детей, страдающих коликами, выявляются достоверно более высокие уровни фекального

кальпротектина (белок, высвобождающийся из активированных нейтрофилов, маркер кишечного воспаления), по сравнению с детьми без колик, что указывает на существование воспалительного процесса в кишечнике, приводящее к нарушениям моторики и повышению проницаемости слизистой оболочки. В то же время применение *L. reuteri* в течение 30 дней достоверно приводило к значительному снижению уровня фекального кальпротектина по сравнению с группой плацебо [7, 12].

В одном из недавних двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проводилось определение маркеров экспрессии ROR $\gamma$  (retinoid-related orphan receptor- $\gamma$  – маркер Th17-клеток) и FOXP3 (T-reg-маркер) – факторы транскрипции, которые могут модулировать реакции Т-клеток на кишечные микробы. Было выявлено, что после применения *L. reuteri* в течение 30 дней у детей с коликами концентрация FOXP3 значительно увеличивалась ( $p=0,009$  по сравнению с результатами после плацебо), что приводило к уменьшению соотношения ROR $\gamma$ /FOXP3 mRNA. Это значит, что уменьшалось избыточное воспаление как локальное – в кишечной стенке, так и системное [7]. Эти новые исследования приводят к лучшему пониманию эффективности пробиотиков в лечении младенческой колики.

Доказано, что в становлении и функционировании местного и системного иммунитета важную роль играет микробиота, поэтому весьма актуальными выглядят методы, направленные на своевременное восстановление микробного баланса. Так, применение *L. reuteri* приводило к подавлению выработки провоспалительных цитокинов макрофагами, моноцитами, дендритными клетками и стимулировало регуляторные Т-клетки, продуцирующие интерлейкин IL-10 и фактор роста опухоли TGF- $\beta$  [2, 9].

Последние проведенные метаанализы подтверждают высокую эффективность пробиотиков (*L. reuteri*) при младенческих коликах, в том числе и в сравнении с традиционным лечением препаратами, содержащими симетикон, хотя в некоторых метаанализах и отмечается необходимость проведения дальнейших клинических испытаний для усиления доказательной базы [14–16].

Результаты многих исследований показали, что пробиотики способствуют облегчению симптомов кишечной колики путем модуляции кишечной микробиоты [4, 6–9, 12]. Установлена способность *L. reuteri* колонизировать эпителий и размножаться во всех отделах ЖКТ человека, в отличие от бифидобактерий, которые обитают преимущественно в толстом кишечнике. Важным является тот факт, что *L. reuteri* устойчивы к действию желудочного сока, солей желчных кислот, ферментов тонкого кишечника. *L. reuteri* находятся в активном состоянии и в отличие от лиофилизированных бактерий способны к росту в ЖКТ уже через 2 часа после попадания в организм. Лиофилизированным бактериям требуется около 8–10 часов для перехода к активному физиологическому состоянию, но учитывая то, что частота стула у детей раннего возраста может быть до 6–8 раз в сутки, к этому времени большая часть бактерий уже элиминируется из кишечника, так и не оказав своего положительного действия.

Ежедневное профилактическое применение *L. reuteri* с первых дней жизни достоверно снижало количество зарегистрированных случаев безутешного плача у младенцев, значительно увеличивался процент содержания *Lactobacillus* в общем количестве бактерий кишечника [4]. Кроме того, при применении у младенцев с коликами длительность плача уменьшалась в 2 раза по сравнению с группой, которая получала плацебо, достоверные различия были получены уже начиная со второй недели применения *L. reuteri* [9].

*L. reuteri* является уникальным видом *Lactobacillus*, синтезирующим противомикробное вещество реутерин, активное в отношении патогенных бактерий, грибов, дрожжей и простейших при отсутствии влияния на обычную микробиоту кишечника, а также реутерицилин (тетрамовая кислота) и реутерицин 6 (бактериоцин), оказывающие ингибирующее влияние на рост патогенной флоры.

Младенческие кишечные колики имеют благоприятное течение с тенденцией к саморазрешению, однако проведение адекватной коррекции возникающих клинических симптомов

оказывает позитивное влияние на становление функций иммунной системы и ЖКТ в целом, позволяя избежать повторных обращений родителей к врачам-специалистам, снижая неоправданную медикаментозную нагрузку на ребенка.

Первым этапом лечебных мероприятий является анализ и, при необходимости, коррекция режима питания матери и ребенка. Рацион матери должен быть разнообразным и полноценным с исключением продуктов, способствующих повышенному газообразованию, а также жирных продуктов, солений, маринадов, экстрактивных веществ, возможно пробное (на 2–3 дня) исключение молока из рациона матери. У части пациентов, находящихся на искусственном вскармливании, эффективным может оказаться назначение гидролизованных или безлактозных смесей (по строгим показаниям). Необходимой составляющей успешной терапии является создание благоприятной психоэмоциональной среды в семье, используются элементы постуральной терапии (наклонное положение ребенка после кормления в течение 10–15 мин для отхождения воздуха, выкладывание на животик), тактильный контакт с родителями во время приступа колик в сочетании с ритмичными успокаивающими движениями. Однако таких мероприятий не всегда достаточно для купирования колик. Традиционно используются препараты растительного происхождения, они, как правило, малоэффективны и склонны вызывать аллергические реакции; препараты на основе симетикона полезны при условии, если основной проблемой является повышенное газообразование в кишечнике, но не считаются эффективными при нарушениях перистальтики кишечника [1, 2, 14, 16].

Учитывая данные многочисленных клинических исследований, показавших эффективность и при этом высокую безопасность пробиотических препаратов, содержащих *L. reuteri*, рекомендуется их назначение детям для профилактики и лечения младенческой колики. Используя пробиотик БиоГая, содержащий 100 миллионов живых активных *L. reuteri* Protectis в 5 каплях, профилактически с первых дней жизни, есть возможность помочь ребенку сформировать оптимальный состав кишечной микробиоты, улучшить перистальтику кишечника, избежать проблем, связанных с этапом становления микробиоценоза и адаптацией желудочно-кишечного тракта, особенно учитывая тот факт, что у большинства детей часто имеется не один, а, как правило, несколько факторов, предрасполагающих к нарушению качественного и количественного состава микробиоты кишечника.

БиоГая в виде капель можно давать как во время еды, так и в промежутках между кормлениями. Высокая безопасность препарата позволяет использовать *L. reuteri* у новорожденных детей, в том числе и недоношенных, пациентов с ослабленным иммунитетом, без ограничения длительности курса.

Таким образом, наряду с изменением диеты, первой линией терапии колики у детей в настоящее время считаются препараты, содержащие *L. reuteri*, что является не только эффективным, но и абсолютно безопасным средством коррекции микробиоценоза у детей, позволяет уменьшить семейные расходы на лечение, сохранить благоприятную психоэмоциональную обстановку в семье.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Privorotsky V.F., Luppova N.E. (2012) Infantile colic: the problem and the ways of solution. *Pediatr.*, vol. 91, no 4, pp. 98–105.
2. Kornienko E.A., Vagemans N.V., Ntrebenko O.K. (2010) Infant colic: modern concepts of the mechanisms of development and new possibilities of therapy. *Vopr. sovr. ped.*, vol. 5, no 33, pp. 176–183.

3. De Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. (2013) Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*, no 131, pp. e550–e558.
4. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. (2010) *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, vol. 126, pp. e526–e533.
5. Kuchumova S.Yu., Poluetov E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. (2011) Physiological significance of intestinal microflora. *Consilium Medicum. Gastroenterology. (Adj.)*, vol. 2, pp. 75–78.
6. Sung V., Hiscock H., Tang M.L.K., Mensah F.K., Nation M.L., Satzke C., Heine R.G., Stock A., Barr R.G., Wake M. (2014) Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomized trial. *Brit Med J.*, vol. 348, pp. 2107–2110.
7. Savino F., Garro M., Montanari P., Galliano I., Bergallo M. (2018) Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr.*, vol. 192, pp. 171–177. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062
8. Savino F., Ceratto S., Poggi E., Cartosio M.E., Cordero di Montezemolo L., Giannattasio A. (2015) Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomized, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial Microbes*, vol. 1, no 6(3), pp. 245–51. doi: 10.3920/BM2014.0090
9. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G., Civardi E., Intini C., Corvaglia L., Ballardini E., Bisceglia M., Cinquetti M., Brazzoduro E. (2014) Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.*, vol. 168, pp. 228–233.
10. Kunze W.A., Mao Y.K., Wang B. (2009) *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med.*, vol. 13, pp. 2261–2270.
11. Wang B., Mao Y.K., Diorio C. (2010) *Lactobacillus reuteri* ingestion and IK(Ca) channel blockade have similar effects on rat colon motility and myenteric neurones. *Neurogastroenterol Motil.*, vol. 22, pp. 98–107.
12. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Y., Lucke J.F., Tyson J.E. (2009) Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr.*, vol. 155, pp. 823–828.
13. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D., Kang W.Q., Tang M.Q., Xu J.K. (2015) Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie van Leeuwenhoek.*, vol. 107, pp. 1547–1553.
14. Schreck Bird A., Gregory P.J., Jalloh M.A., Risoldi Cochrane Z., Hein D.J. (2017) Probiotics for the treatment of infantile colic: a systematic review. *J Pharm Pract.*, vol. 30, pp. 366–374.
15. Sung V., D'Amico F., Cabana MD, Chau K. (2018) *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1). doi: 10.1542/peds.2017-1811
16. Harb T., Matsuyama M., David M., Hill R.J. (2016) Infant colic-what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, vol. 62, pp. 668–686.

Поступила/Received: 29.01.2018  
Контакты/Contacts: nadytitova@mail.ru

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения издательства запрещается

Публикуется по изданию «Педиатрия. Восточная Европа» 2018, том 6, № 1 стр. 163–169

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**

Реклама. Не является лекарственным средством. Не предназначен для лечения заболеваний.

Имеет медицинские противопоказания к его применению и побочные реакции.

Биологически активная добавка к пище БиоГая Пробиотик. Детские капли.

Регистрационное удостоверение № KZ.16.01.78.003.E.002535.11.14 от 04.11.2014 г.

Изготовитель: ТуПэк АБ, Швеция для «БиоГая АБ», Швеция

Представительство АО «Delta Medical Promotion AG» (Швейцарская Конфедерация)  
в Республике Беларусь, 220090, г. Минск, ул. Полиграфическая, 31, оф. 22. Тел.: 8 (017) 216-16-94.

DMBY.BIO.18.03.02