

В Москве 15 февраля 2016 г. на кафедре педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России состоялся очередной образовательный семинар с участием иностранного специалиста. Редактор журнала побеседовала с двумя экспертами Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, нутрициологов и детских гепатологов (ESPGHAN) о младенческих кишечных коликах у детей.

Диагностика и лечение младенческих кишечных колик: мнение экспертов ESPGHAN

Интервью с Ф.Савино и И.Н.Захаровой

Сведения об экспертах ESPGHAN

Франческо Савино – д-р мед. наук, проф., чл. национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPPS, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR; Детская больница «Реджина Маргарита». Италия, Турин
Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., засл. врач России, зав. каф. педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО, гл. педиатр ЦФО России, полный член ESPGHAN, член EAACI

Ключевые слова: младенцы, кишечные колики, естественное вскармливание, искусственное вскармливание, симетикон, микробиота, пробиотики.
Для цитирования: Диагностика и лечение младенческих кишечных колик: мнение экспертов ESPGHAN. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 2: 10–17.

Diagnosis and treatment of infantile colic: the experts ESPGHAN opinion

Interview with F.Savino and I.N.Zakharova

Key words: babies, intestinal cramps, breast feeding, bottle feeding, simethicone, microbiota, probiotics.

For citation: Diagnosis and treatment of infantile colic: the experts ESPGHAN opinion. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 2: 10–17.



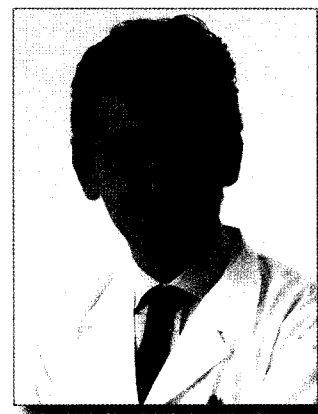
– Ирина Николаевна, расскажите, пожалуйста, об образовательных семинарах, которые проводятся на кафедре педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, которую Вы возглавляете.

– Начиная с 2011 г., наша кафедра, располагаясь на клинической базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А.Баптяевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, проводит образовательные семинары с участием иностранных специалистов. Всего мы провели более 120 образовательных семинаров. Каждый семинар монотематический, посвящен только одной теме. Первые 3 ч семинара посвящено выступлению иностранного специалиста, следующие 3 ч – обсуждению клинических случаев по данной теме. У врачей, посещающих семинары, есть возможность не только послушать мнение авторитетных ученых, но и задать любые вопросы, не только на данную тему. Каждый слушатель семинаров получает весь буклет слайдов выступлений на семинаре. Врачи-педиатры получают рассылку через Интернет о предстоящем семинаре, и всегда у нас, чаще по субботам, собираются до 200 врачей-педиатров.

– Ирина Николаевна, скажите, почему Вы избрали тему младенческих кишечных колик (МКК) для обсуждения?

– МКК, проявляющиеся эпизодами беспокойства и плача, – одна из частых причин обращения к педиатру. К сожалению, встречаются случаи, когда врач дает пациентам устаревшие советы в связи с отсутствием в России и Европе общепринятого Консенсуса и четких рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. В последние годы при МКК, связанных с едой, у детей, находящихся на естественном вскармливании, как правило, рекомендуется полное исключение

из рациона питания кормящих матерей продуктов, содержащих белок коровьего молока, поскольку не исключено, что данные продукты становятся ранними проявлениями аллергии к белкам коровьего молока. И эта диета мамы при условии ее четкого исполнения отлично работает! В случае искусственного вскармливания детям рекомендуются специальные смеси с частично гидролизованным белком, низким содержанием лактозы, обогащенных про- и пребиотиками (серии Комфорт). Если врач убежден, что МКК обусловлены гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, согласно рекомендациям ESPGHAN, 90% детей должны переводиться на смеси на основе полностью гидролизованного белка, 10% младенцев – на аминокислотные смеси. К сожалению, в России неоправданно часто при МКК назначаются безлактозные смеси, содержащие цельный коровий белок, смеси на основе белка козьего молока, дающие перекрестную аллергию в 92% случаев. Остается много вопросов при обсуждении медикаментозной терапии МКК. Традиционно родители сами, еще до обращения к врачу, покупают препараты симетикона, которые уменьшают вздутие живота. Эти препараты безвредные, купируют газы, но они не ликвидируют первопричины данной патологии. Изучаются возможности коррекции кишечной микробиоты с помощью некоторых штаммов пробиотиков. Много вопросов к применению таких альтернативных методов



лечения, как фито- и мануальная терапия, акупунктура. Поскольку профессор Франческо Савино является признанным в мире экспертом в области МКК, мы и организовали специальный семинар, чтобы разобраться в этой проблеме.

– Уважаемый доктор Савино, Вы уже много лет занимаетесь проблемами детской гастроэнтеро-

логи, в частности, лечением МКК. Существуют ли новые подходы в изучении данной проблемы?

– Да, я занимаюсь изучением многих проблем педиатрии. Особое место в сфере моих научных интересов занимают вопросы детской гастроэнтерологии, включая диагностику и терапию воспалительных заболеваний кишечника. Мы проводим глубокие, современные исследования в области кишечной микробиоты как одной из причин этой патологии, используя самые новые методы ее исследования. Активно изучаем эффективность применения пробиотиков в коррекции коликов, оцениваем действенность терапии с позиции доказательной медицины.

– Уважаемый профессор Савино, что такое МКК с современных позиций?

– Давайте начнем обсуждение данной проблемы с общеизвестных данных о МКК. Сам термин «колики» (от греч. *colicus*) происходит от названия «толстая кишка» (*colon*). Много лет тому назад греки первые поняли, что причиной безутешного плача ребенка является боль в животе, а именно – в толстой кишке. Да, эта проблема не нова, «она стара, как мир...». Наиболее часто встречающееся определение МКК – это так называемое правило трех, предложенное Весселем в 1954 г. Колики диагностируются тогда, когда ребенок плачет как минимум 3 ч в течение суток, более 3 дней в неделю, на протяжении 3 нед и более. Не так давно это определение было изменено в отношении продолжительности плача. Теперь данный диагноз выставляется проще, не надо ждать 3 нед, это слишком тяжело для младенца и его родителей. Именно поэтому сейчас диагноз МКК может ставиться, если ребенок плачет 3 ч в день, 3 дня в неделю, на протяжении 1 нед. Еще одно **важное дополнение внесено в определение. МКК не приводят к нарушениям темпов физического развития детей!** Дети, страдающие МКК, как правило, имеют нормальные массово-ростовые показатели.

– Доктор Савино, какова, на Ваш взгляд, частота данной патологии?

– МКК – распространенное состояние у детей раннего возраста, от которого страдает каждый пятый ребенок младше 3 мес. Эти колики отличаются доброкачественным течением и в большинстве случаев купируются без последствий для ребенка. Вместе с тем они служат причиной тревоги у родителей (по мнению V.Tarasco, J.Radesky, M.Wessel и соавт.). Что касается эпидемиологии, то необходимо сказать, что во всем мире эта проблема чрезвычайно распространена. Примерно 25% всех младенцев по всему миру страдают от МКК в первые месяцы жизни. Частота патологии среди мальчиков и девочек одинакова. Показатель заболеваемости в разных странах варьирует от 4 до 25%. Необходимо обращать внимание на большое количество анамнестических факторов риска, повышающих вероятность развития МКК, таких как курение матери, ее возраст на момент беременности, положительный семейный анамнез – наличие коликов у других детей. Также стоит отметить реакцию родителей на колики у ребенка. Большое влияние на нее оказывают их уровень образования и социально-экономическое развитие страны. Если проанализировать последние данные исследований по разным функциональным расстройствам пищеварения у детей первых месяцев жизни – запоры, срыгивания, МКК, то результаты показывают, что именно колики наиболее часто встречаются у детей первых 12 мес жизни. И чем младше дети, тем чаще встречается это состояние, а чем старше – тем реже. МКК не характерны для детей второго полугодия жизни. Колики – не заболевание, это симптом, проявление функционального расстройства пищеварения и не имеет под собой никакой органической основы. Тем не менее они являются поводом для большого стресса у родителей, особенно если это первый ребенок в семье. Колики – наиболее частая причина обращения к педиатрам в первый год жизни ребенка, а также самая частая причина вызова бригады скорой помощи к детям в возрасте до 1 года.

– Ирина Николаевна, какова распространенность МКК у наших детей?

– По данным наших врачей, выше обозначенной профессором Савино. Мы провели опрос педиатров, обучающихся на нашей кафедре с помощью системы интерактивного голосования. Педиатры считают, что каждый второй младенец страдает синдромом МКК. Почему такая разница между данными европейскими и российскими? Во-первых, у нас есть кому пожаловаться. В России есть замечательный врач-педиатр, который доступен практически круглосуточно, который не только осматривает младенцев в связи с его заболеванием, но и проводит профилактические осмотры. Кроме того, наши мамы очень трепетно относятся к своим деткам. Конечно, дети, родившиеся в результате осложненного течения беременности, чаще имеют эту проблему. Исследование, которое провели профессора Г.В.Яцкы и И.А.Беляева, показало, что у детей, перенесших гипоксию во время внутриутробного развития младенцев, частота МКК может достигать 70–80%.

– Уважаемый профессор Савино, на что необходимо обратить внимание при диагностике МКК?

– Первый шаг при проведении дифференциального диагноза МКК – сбор анамнеза и анализ данных физического осмотра с целью исключения любой патологии, которая может быть причиной беспокойного поведения ребенка. Функциональное расстройство пищеварения диагностируется только тогда, когда исключены все остальные причины. Мы должны помнить, что безутешный плач ребенка возможен при большом количестве заболеваний. Например, при остром среднем отите плач не пароксизмальный, а постоянный или усиливающийся при надавливании на козелок уха. Плач при инфекции мочевых путей появляется в момент или после мочеиспускания и не зависит от приема пищи. Плач при гастроэзофагеальном рефлюксе появляется строго после приема пищи и может свидетельствовать о развитии эзофагита. Запор – тоже нередкая ситуация, которая может сопровождаться болью в животе и плачем ребенка, связанным с актом дефекации. Существуют более редкие ситуации, например, пилоростеноз. Самый экзотический случай в моей практике – когда ребенка привезли в больницу с жалобами на постоянный плач, обследовали всю ночь, ничего не смогли найти, а утром сделали рентген и обнаружили множественные переломы. Это был случай семейного насилия над ребенком. Именно поэтому любого плачущего ребенка нужно всегда очень тщательно обследовать. Представители различных народов по-разному относятся к плачу ребенка и не всегда обращаются за помощью к врачу. В развитых странах плач ребенка воспринимается родителями негативно и означает, что ребенку плохо, с ним что-то происходит. Например, во многих африканских странах колики у ребенка воспринимаются родителями положительно, определяя, что ребенок жив, активен и громко заявляет о себе в этом мире.

– Ирина Николаевна, что Вы можете добавить по этому вопросу?

– Да, действительно, диагностика МКК базируется на тщательном сборе анамнеза и результатах объективного обследования пациентов. При изучении анамнеза необходимо установить связь между поведением младенца и эпизодами плача с кормлением, временем суток, а также оценить продолжительность и интенсивность МКК. Важно помнить о «симптомах тревоги», включающих функциональный характер коликов у детей раннего возраста, таких как лихорадка, наличие плоской весовой кривой, рвота с примесью крови, кровь в кале, изменения со стороны системы крови (анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ), болезненность при пальпации, пассивное напряжение брюшной стенки, отказ от еды, отсутствие самостоятельного стула. Объективное обследование младенца включает оценку вскармливания ребенка, его физического развития, характера стула, наличие других функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Необходимо оценить технику кормления ребенка. Нередко мы

просим маму покормить ребенка в нашем присутствии. При этом сразу становятся очевидными ошибки, способствующие появлению избыточного газообразования (сосет быстро, так, что захлебывается, заглатывает воздух, излишне большое отверстие в бутылочке и др.). Дополнительные признаки и симптомы, такие как дерматит или диарея, могут быть у детей с непереносимостью белка коровьего молока. Также важно исключить наличие гастроэзофагеального рефлюкса или более редких, но угрожающих жизни состояний со схожими симптомами. Недостаточная прибавка в массе, приступообразный и безутешный плач указывают на необходимость проведения лабораторного и рентгенологического обследования.

– Доктор Савино, что является основной причиной возникновения МКК у малышей?

– Если обратиться к обсуждению патогенеза МКК, то, к сожалению, до сих пор не доказана ни одна конкретная причина, которая могла бы лежать в основе МКК. Основным пусковым фактором их развития большинство экспертов называют относительную функциональную незрелость пищеварительной и нервной (локальной нервной системы ЖКТ) систем у детей в первые месяцы жизни. Другой причиной является наличие аллергии к белкам коровьего молока, но тогда мы говорим уже о гастроинтестинальной форме пищевой аллергии, а не МКК.

Я бы хотел обратить особое внимание российских педиатров на изменение состава кишечной микробиоты у детей данной группы. Согласно последним данным, нарушения кишечной микробиоты играют существенную роль в патогенезе МКК. В последние годы появляется все больше данных о том, что функциональная незрелость ЖКТ сопряжена с дисбалансом гормональной его регуляции (в частности, это касается содержания двух основных гормонов – мотилина и грелина). Есть сопутствующие, или опосредованные, факторы, которые увеличивают риск развития подобных симптомов. Доказана роль курения матери, отягощенного по коликам семейного анамнеза, имеет значение возраст матери (старше 35 лет) на момент родов. Статистически чаще от МКК страдают первые дети в семье. Несмотря на то что определение МКК было дано в 1954 г., ежегодно проводится большое количество исследований на эту тему, нам до сих пор неизвестна конкретная причина их развития.

– Ирина Николаевна, что Вы можете дополнить?

– Действительно, большое значение для гуморальной регуляции пищеварительных функций имеют упомянутые профессором Совиным гастроинтестинальные гормоны – группа биологически активных пептидов, вырабатываемых эндокринными клетками и нейронами ЖКТ и поджелудочной железы. Эти гормоны обладают регуляторным влиянием на секреторные функции, всасывание, моторику, кровоснабжение ЖКТ. Грелин и мотилин являются важнейшими нейротрансмиттерами, регулирующими желудочно-кишечную моторику путем непосредственного воздействия на стимулирующие рецепторы на мышечных клетках. Мотилин увеличивает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет опорожнение желудка и усиливает сократительную активность толстой кишки. Грелин причастен к нарушению перистальтики кишечника и повышает аппетит.

– Профессор Савино, доказана ли к настоящему времени взаимосвязь пищевой аллергии и появления кишечных колик у младенцев?

– В последнее время мы все больше диагностируем у детей первого года жизни аллергию к белкам коровьего молока, отмечаем, что она меняет спектр своих клинических проявлений. Пищевая аллергия лежит в основе МКК, связанных с едой, примерно у 25%. Таким образом, тяжелые, достаточно выраженные МКК, связанные с едой у детей, могут стать первым признаком *стабилизацией* пищевой сенсибилизации. Они могут быть единственными или первыми клиническими ее

проявлениями. В дальнейшем присоединятся кожные симптомы аллергии, бронхообструкция у части детей и начнется реализация известного вам атопического марша.

Нарушение местной гормональной и нервной регуляции на уровне ЖКТ является одним из факторов развития МКК. Мы хорошо знаем, что ЖКТ активно взаимодействует с центральной нервной системой (ЦНС). Это так называемая «ось кишечник–мозг», благодаря которой считается, что все то, что происходит в ЖКТ, обязательно отражается на деятельности ЦНС. Соответственно, пищевая аллергия, развивающаяся на уровне ЖКТ, цитокины, выделяющиеся при этом, обязательно взаимодействуют с ЦНС. То же самое происходит и при нарушении состава кишечной микробиоты. Биологически активные вещества, продуцируемые кишечной микробиотой, взаимодействуют с ЦНС. В случае МКК эти сигналы способствуют повышенному восприятию боли, и ребенок начинает плакать. У части детей и аллергия, и изменение состава кишечной микробиоты или комбинация этих факторов являются пусковым механизмом развития МКК. Таким образом, все это развивается благодаря взаимодействию кишечника и ЦНС. Гормоны, которые работают на уровне ЖКТ, мотилин и грелин, – это два наиболее вероятных метаболита, участвующих в развитии МКК. Отмечено, что уровень мотилина повышен у детей с МКК. Кстати, если мама курит в присутствии ребенка, это повышает уровень мотилина в его крови. Вызванные этим сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ могут быть причиной сильнейших болевых ощущений. Грелин – это гормон голода. Мы все знаем, как он работает, – когда мы хотим есть, у нас начинает урчать в животе. Грелин стимулирует не только аппетит, но и перистальтику. У детей с коликами этого гормона в крови также больше, и это тоже может лежать в основе развития симптомов.

– Профессор Савино, какова роль кишечной микробиоты при данном состоянии, о чем свидетельствуют последние исследования?

– Сегодня активно ведется работа по изучению состава кишечной микробиоты, ее влияния на развитие МКК. Одна из первых работ в этом направлении была проведена в 1994 г. Особо следует отметить изменение отношения врачей и ученых к методам исследования кишечной микробиоты в современной медицине. Начиная с 2009 г., ни в одном из исследований не использовался культуральный метод, основанный на посевах кала. Сегодня существует абсолютно четкое понимание: посев кала на кишечную микробиоту – это неинформативный метод, потому что данный метод не позволяет идентифицировать многие виды бактерий, в частности, клостридии, которые нам как раз очень важно посмотреть.

В течение последних 6–7 лет нигде в мире культуральным методом исследования состава микробиоты не пользуются!!!

Хочу рассказать вам о некоторых исследованиях. Например, в одном из последних, проведенном в 2013 г., применялись фантастические методы для анализа кишечной микробиоты, уже даже не FISH, а более современные. На основании анализа всех проведенных работ был сделан единый и принимаемый во всем мире вывод: дети с МКК имеют состав кишечной микробиоты, абсолютно четко отличающийся от микробиоты здоровых детей. Во многих работах обнаружено изменение состава двух видов бактерий – снижение общего количества лакто- и увеличение энтеробактерий. Повышенный уровень энтобактерий говорит о том, что фенотип МКК ассоциируется с увеличенным количеством протеобактерий, в частности, эшерихий, клебсиелл, серраций, сальмонелл. Все эти бактерии грамотрицательные. Еще одно исследование, о котором я хочу рассказать, проведено J.Lehtonen (Университет Турку, Финляндия), которая до сих пор занимается изучением этой темы. Исследование показало, что дети,

переносившие МКК, достоверно имели больше кло-стридий в составе кишечной микробиоты. Что интересно, в возрасте 3 мес эти различия исчезли. Это как раз тот возраст, когда мы перестаем выставлять диагноз МКК. У данных детей также было выявлено нарушение соотношения короткоцепочечных жирных кислот в составе микробиоты кишечника в более взрослой жизни, что являлось доказательством перенесенных младенческих колик в первые 3 мес жизни. Мы провели такое же исследование вместе с микробиологической лабораторией нашего университета и получили те же данные. В группу исследования включались дети с коликами и без колик, в остальном между ними не было никаких различий. Все они были включены в исследование в возрасте 3 нед, это как раз пик дебюта МКК. Все остальные параметры в обеих группах были сопоставимы. Два основных вывода, которые мы увидели: грамотригативные бактерии достоверно чаще высевались у детей с МКК, при этом в той же группе детей оказался значительно ниже уровень лактобактерий. Мы с вами хорошо знаем, что пробиотики действуют штаммо-специфично, и в данном случае, когда мы говорим, что у детей было мало лактобацилл, мы имеем в виду, что у них были другие лактобациллы, не те, которые были у здоровых детей. И этому было посвящено еще одно исследование. Например, у детей с коликами практически никогда не обнаруживались в составе кишечной микробиоты *Lactobacillus acidophilus*. Зато у них достаточно часто обнаруживались *Lactobacillus brevis*, достоверно чаще, чем у здоровых детей. Значит, для них характерны не только общее уменьшение количества лактобацилл, но и изменение соотношения их видов в составе кишечной микробиоты. Мы также изучили, какие *Escherichia coli* играют возможную роль в генезе младенческих колик. В совместной работе, проводимой сотрудниками нашего госпиталя в Турине и Университета Болоньи, с помощью метода полимеразной цепной реакции мы изучали, какие *E. coli* преобладают у этих детей. Тогда было выяснено, что среди всех штаммов *E. coli*, которые избыточно колонизируют кишечник ребенка, особенно часто встречается *E. coli*, способная к избыточному газообразованию. Действительно, *E. coli* достоверно чаще колонизирует кишечник детей с коликами, чем здоровых детей. Для того чтобы еще раз подчеркнуть важность адекватного исследования микробиоты, я должен заметить, что один и тот же метод исследования кишечной микробиоты может давать совершенно разные результаты. Также хочу поделиться с вами знаниями о совершенно новом методе исследования. Моя коллега психолог занимается плачем детей, и мы с ней договорились о совместном исследовании, уточняющем взаимосвязь плача и кишечной микробиоты. Она обратилась за помощью к профессору, который в настоящее время является одним из мировых экспертов-микробиологов. В итоге это исследование четко показало, что у детей с коликами разнообразие микробиоты меньше. И стабильность этого состава кишечной микробиоты гораздо ниже уже в возрасте 2 нед по сравнению с детьми, не имеющими колик. Самые большие различия находили у детей в возрасте от 7 до 14 дней. Младенцев наблюдали долго, в течение 3 мес. Самые значимые изменения отмечались на 2-й неделе жизни. Это очень интересные данные, с точки зрения и практического здравоохранения в том числе. В данной работе авторы разложили все бактерии на группы, наиболее часто встречаемые у здоровых детей и детей с МКК. Сразу четко видно, насколько сильно они отличаются.

Еще одну из последних моих работ я провел в сотрудничестве с профессором S.Roos [1] из Швеции, мы изучали, как влияет назначение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 на детей с МКК. Здесь использовался один из самых последних методов для изучения кишечной микробиоты, очень сложный, дорогой, но самый достоверный – пиросеквенирование ДНК. И мы смотрели, почему какие-то дети отвечают на наше лечебное вмешательство, а у других детей оно неэффективно.

Работа была очень сложна с точки зрения не только анализа, который использовался, но и логистики. Образцы кала поступали в Университет Болоньи, где с ними работали микробиологи, а затем пересылались в Швецию, где с ними продолжал работать профессор S.Roos. Обычно наши исследования кала на дисбактериоз где начинаются, там и заканчиваются, мы сеем фекальные образцы, микробиологи их смотрят и дают заключение. А в этом исследовании вначале выделяется ДНК, потом в этом ДНК выделяются специфические последовательности нуклеотидов, дальше все анализируется еще глубже с помощью секвенирования, и можно найти около 6500 очень специфических «подписей» определенных видов бактерий. Мы с помощью данного метода их можем идентифицировать вплоть до конкретного штамма.

Основной вывод исследования был таким: состав на уровне кишечной микробиоты имеет огромные индивидуальные различия, колебание соотношений разных видов может достигать до разницы в 1000 раз

Ответ на *L. reuteri* оценивался в виде 50% сокращения времени плача. По результатам анализа кишечной микробиоты мы выявили три основных энтеротипа микробиоты у детей с МКК в зависимости от того, какие бактерии преобладают. У одной группы детей преобладают *Firmicutes*, у другой – больше *Actinobacteria*, у третьей – был смешанный тип, но у них было больше *Bacteroides*.

Однако и секвенирование к настоящему времени уже не самый последний метод исследования. Сегодня уже изучается метагеном состава кишечной микробиоты. С помощью этого метода пытаются идентифицировать все гены, которые представлены в составе кишечной микробиоты. Мой друг, профессор T.Sicheritz-Ponten из Технического университета Дании, является первым в мире специалистом по метагеномике. По предварительным результатам его исследования в отношении состава кишечной микробиоты у детей с МКК я должен сказать, что мы обнаружили очень много штаммов, о которых ничего не знаем. Это подтверждает то, что мы мало знаем о полном составе и механизме работы кишечной микробиоты. По результатам исследования, как мы и ожидали, у детей с коликами были выявлены значимые отличия состава кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми детьми. В исследовании были включены 33 здоровых ребенка и 30 с коликами. Этот метод позволил нам подтвердить, что состав микробиоты кишечника детей, рожденных путем естественных родов, сильно отличается от состава микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения; также сильно отличаются дети на грудном вскармливании и вскармливании искусственной смесью или смешанном вскармливании. С помощью этого метода мы определили 5 видов бактерий, наиболее вероятных кандидатов на внесение решающего вклада в изменение состава кишечной микробиоты, среди них встречаются *E. coli* и клостридии. После того как исследователи определяют гены, входящие в состав микробиоты, далее начинается еще более кропотливая работа – определить, на что влияет активность этих генов, и как это отражается на составе и работе микробиоты кишечника.

– Доктор Савино, возможно ли применение пробиотиков для эффективного лечения кишечных колик у младенцев?

– Как раз мое первое исследование было посвящено эффективности пробиотиков в терапии нарушения кишечной микрофлоры, оно было первым в этой области, и во многом благодаря ему я получил свою известность. На тот момент самым изученным и многообещающим штаммом была *L. reuteri*, и мы решили сравнить его эффективность с препаратом, который в Италии и Европе считался наиболее эффективным и наиболее часто применялся для лечения МКК, – симети-

кон. Я проводил это исследование на базе госпиталя, в котором работаю. В исследование были включены доношенные дети в возрасте менее 3 мес, учитывался характер родов – кесарево сечение или роды естественным путем. Мы вообще не брали детей, которые получали даже небольшое количество молочной смеси, потому что хотели полностью исключить фактор наличия в диете ребенка цельного белка коровьего молока. Диагностику проводили в соответствии с общепризнанными критериями МКК, умышленно исключили из исследования детей, которые имели какие-то другие функциональные расстройства пищеварения, хотя эти состояния часто существуют совместно. Дети были только на грудном вскармливании, при этом мы попросили мам исключить из рациона молочные продукты. Это контролировалось с помощью ежедневных пищевых дневников, которые вели женщины. С помощью специальной компьютерной программы дети были произвольно разделены на две группы, одна из которых в дальнейшем получала симетикон, другая – *L. reuteri*. Родители ежедневно записывали среднее время плача с помощью секундомера, а также фиксировали, сколько раз в день повторялись эпизоды безутешного плача. Родителей также просили регистрировать любые побочные эффекты, которые возникали во время исследования. Каждый ребенок осматривался врачом каждые 7 дней. Уже через 7 дней мы увидели достоверное снижение времени плача в группе, получавшей *L. reuteri*, по сравнению с группой, принимавшей симетикон. Еще более заметная разница отмечалась на 14-й день. Дети были разделены на ответивших и не ответивших на лечение, при этом ответившими считались дети, чья продолжительность плача снизилась на 50%. Нами было показано, что 95% детей, получавших *L. reuteri*, ответили на терапию. В группе детей, принимавших симетикон, таких было только 7%. Слабостью этого исследования было то, что оно было рандомизированным, но не было двойным слепым и плацебо-контролируемым, чтобы его можно было отнести к доказательной медицине. Понимая наличие этого пробела, мы провели другое исследование – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, в котором также исследовали эффективность *L. reuteri* при МКК. В этой работе мы не только оценивали уменьшение времени плача как клинический критерий результативности *L. reuteri*, мы еще посмотрели, как меняется на фоне лечения состав кишечной микробиоты. Для ее оценки мы использовали метод FISH. Компьютер снова помог нам случайным образом разделить детей на группы: одна получала лактобациллы, другая – плацебо. Образцы кала у детей собирали, замораживали и отсылали на микробиологическое исследование в Университет Болоньи. Результаты были очень похожи на то, что было получено в предыдущем исследовании, было значимое снижение времени плача в группе детей, получавших лактобациллы. Среди детей, ответивших на терапию, 96% составляли младенцы, принимавшие лактобациллы. Что касается микробиологического анализа, то на 21-й день проведения исследования разница между группами по составу была колоссальной. В группе плацебо *E. coli* стало еще больше, в группе *L. reuteri* их стало гораздо меньше. А когда мы проанализировали биохимию кала, то увидели значимое снижение уровня мочевины – метаболита нежелательных бактерий, ее уровень у группы плацебо был достаточно высоким. Далее образцы кала были направлены в Швецию, где была возможность идентифицировать штаммы лактобактерий. И там смогли выделить именно тот штамм, тот пробиотик, который давали детям. Следовательно, было показано, что применяемые штаммы *L. reuteri* способны адгезироваться в ЖКТ. Значит, эффективность пробиотика была доказана не только клинически, но и микробиологически. Факт выделения пробиотика, который назначался ребенку, из кала – это очень редкое явление в современных подобных исследованиях, поэтому я очень горжусь данной работой. К тому же родители не

отметили никаких побочных эффектов, следовательно, *L. reuteri* хорошо переносятся детьми, а также значимо снижают симптоматику МКК, уменьшая время плача. После моих двух исследований было проведено третье исследование профессором H.Szajewska [2] из Варшавы с тем же штаммом, что и наши исследования. Результат работы подтвердил эффективность этого штамма. И последние работы китайских авторов, канадских и финских также подтвердили наши выводы.

– Возможно ли в профилактических целях для предупреждения развития МКК применять *L. reuteri*?

– Да, мы также проводили исследование, чтобы выяснить, можно ли применять пробиотик *L. reuteri* в профилактических целях. Мы смотрели, поможет ли раннее назначение лактобактерий здоровым детям предупредить развитие у них МКК. Производители детских смесей пытаются подобрать те компоненты, те пробиотики, которые будут ребенку полезны, и дети будут правильно развиваться. Мы также оценили изменения состава кишечной микробиоты. Соотношение энтеробактерий было наиболее благоприятным именно в той группе детей, которые получали пробиотик с первого дня жизни, по сравнению с группой детей контроля.

– Продолжаете ли Вы, доктор Савино, работу по изучению влияния пробиотиков на симптомы МКК сейчас?

– Да, я хотел бы поделиться с вами предварительными данными нашего самого последнего исследования, результаты которого мы уже докладывали на конференции в Дубае в прошлом году. В этом исследовании мы посмотрели не только на то, каким образом *L. reuteri* купирует симптомы МКК, но и на то, снижается ли при этом уровень воспаления в самом кишечнике или нет. Мы знаем, у детей с МКК наблюдается более высокий уровень кальпротектина по сравнению со здоровыми. Мы знаем, что кальпротектин – это белок, он связан с кальцием, является составным компонентом нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов. Важно понимать, что чем больше кальпротектина мы обнаруживаем в кале, тем выше уровень воспаления. Поскольку уровень кальпротектина в кале пропорционален миграции нейтрофилов через кишечную стенку, соответственно, отражает более высокий уровень воспаления. Почему важно измерять уровень кальпротектина? На сегодняшний день он является надежным показателем воспаления. Есть достаточно большое количество исследований, проведенных на взрослых, которые показывают повышение уровня кальпротектина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Он может использоваться для дифференциальной диагностики между функциональными и органическими нарушениями ЖКТ у детей и взрослых. У детей вообще, особенно в первые годы жизни, обнаруживается более высокий уровень кальпротектина, чем у взрослых. По-видимому, это отражает процесс адаптации ЖКТ к изменению условий во внеутробной жизни. Интересно, что у детей на грудном вскармливании уровень кальпротектина чуть выше, чем у детей, которые находятся на искусственном вскармливании. Это объясняется тем, что грудное молоко не только содержит нутриенты, но и принимает участие в программировании иммунного ответа за счет того, что оно содержит живые бактерии, живые иммунные клетки, огромное количество ростовых факторов и гормонов. И все это выражается в более высоком уровне кальпротектина, что является нормой для детей на грудном вскармливании.

Существуют работы по сравнению уровня кальпротектина у здоровых детей и детей с МКК, результаты которых противоречивы. Одна работа показала, что уровень в обеих группах исследуемых детей был одинаковым, а другая работа выявила различие – у детей с МКК уровень кальпротектина был практически в 2 раза выше, чем у здоровых детей.

Учитывая противоречивость этих данных, мы приняли решение провести свое собственное исследова-

ние и поставили две задачи. Первая – решить вопрос о том, меняется ли уровень кальпротектина у детей с МКК. Задача вторая – будет ли влиять на него назначение *L. reuteri*. Сюда же мы включали детей, которые имели отягощенный аллергологический анамнез. Мы измеряли уровень кальпротектина по результатам первого и второго визита. В Европе очень строгие требования к проведению клинических исследований, поэтому это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, утвержденное этическим комитетом. У него есть свой регистрационный номер, по которому данное исследование можно найти в соответствующей базе данных в Интернете. В группе исследования дети получали *L. reuteri* в виде 5 капель, в группе плацебо сначала собирались давать простую воду, но дети отличили бы ее по вкусу, поэтому им давали капли с похожим запахом, видом и вкусом. Когда речь шла о детях, находящихся на грудном вскармливании, мамам рекомендовали полностью исключить молочные продукты из своего рациона. Мы включили в это исследование самых тяжелых детей, с самыми тяжелыми проявлениями МКК не только в соответствии с принятыми критериями, но и с наличием атопического дерматита, детей с наличием крови в стуле, нарушениями стула, и все эти дети хотя бы раз были госпитализированы по поводу тяжести своего состояния. Для того чтобы отнести детей к группе тех, кто ответил на терапию, мы применяли тот же критерий – снижение времени плача как минимум на 50%. Мы использовали новейшее, самое современное оборудование, образцы кала не нужно было замораживать, исследовали свежие образцы, забирая прямо у постели больного. Буквально через 30–40 мин мы получали не только качественное, но и количественное определение кальпротектина, который имеет чувствительность 95%, специфичность – 84%. Мамам были выданы карты для регистрации времени плача ребенка, чтобы они могли по минутам отмечать начало и окончание плача. В исследовании принимали участие 43 ребенка с тяжелыми МКК, 25 детей получали пробиотик, 18 младенцев – плацебо. По основным характеристикам обе группы были совершенно идентичны. Все дети прошли исследование до конца. Чтобы получить ответ на наш первый вопрос, мы включили в исследование еще одну группу из 19 здоровых детей. И сравнили уровень кальпротектина у здоровых детей и двух других групп. Максимальный уровень кальпротектина, который мне приходилось видеть, – 1800. И именно у детей в группе тяжелых младенческих колик мы такие цифры и видели. В то время как у здоровых детей эти показатели никогда не были высокими.

– Влияло ли назначение *L. reuteri* на уровень кальпротектина?

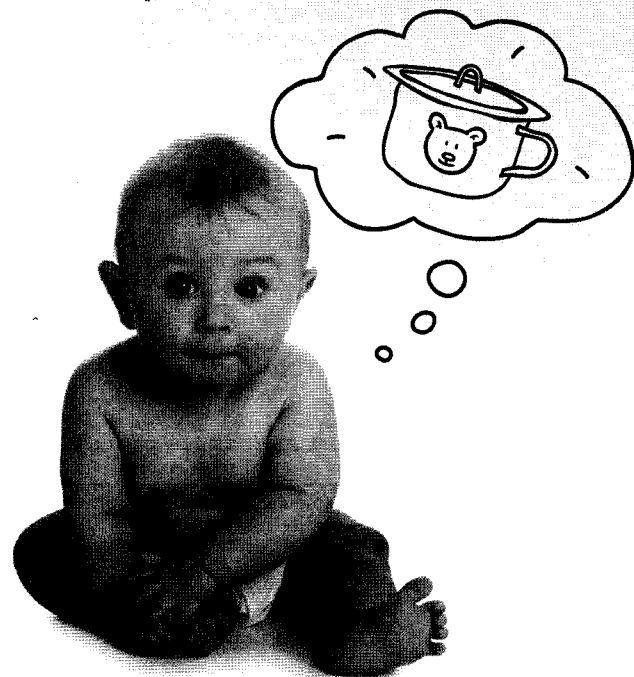
– Да, влияло, причем статистически значимо снижался уровень. Время от начала исследования и до второго измерения составило 3 нед. На мой взгляд, это были слишком тяжелые варианты МКК. Чтобы за 3 нед получить какие-то выдающиеся результаты, таких детей нужно лечить дольше. Однако даже и за 3 нед статистически значимо снижается уровень воспаления, что отражается уменьшением уровня кальпротектина. Что касается группы детей, получавших плацебо, уровень кальпротектина у них практически не изменился за 3 нед. Дети, ответившие на лечение, здесь рассматривались и с точки зрения уменьшения кальпротектина, а не только снижения времени плача. В результате по обоим критериям число ответивших и не ответивших на терапию детей совпало. Следовательно, мы можем говорить о том, что штамм *L. reuteri* в данном исследовании при участии детей с тяжелыми МКК действительно снижает активность воспаления, это выражается в уровне кальпротектина.

– Ирина Николаевна, каковы современные диетические рекомендации при МКК?

– Наши диетические рекомендации определяются характером вскармливания ребенка. При наличии ес-



Симилак Комфорт
Самый комфортный
Симилак
от колик и запоров!



- ★ Специально обработанный белок для легкого переваривания
- ★ С пребиотиками и бифидобактериями
- ★ Без пальмового масла

Симилак Комфорт – это специально разработанный белок, который легко переваривается и усваивается организмом ребенка. В составе формулы содержатся пребиотики и бифидобактерии, которые помогают нормализовать микрофлору кишечника и предотвратить развитие колик и запоров. Формула обогащена витаминами и минералами, необходимыми для здорового роста и развития ребенка. Симилак Комфорт – это идеальное решение для родителей, которые хотят обеспечить своему ребенку максимальный комфорт и здоровье.

Рис. 1. Ведение колик у детей на грудном вскармливании (адаптировано из F.Savino и соавт. [5]).

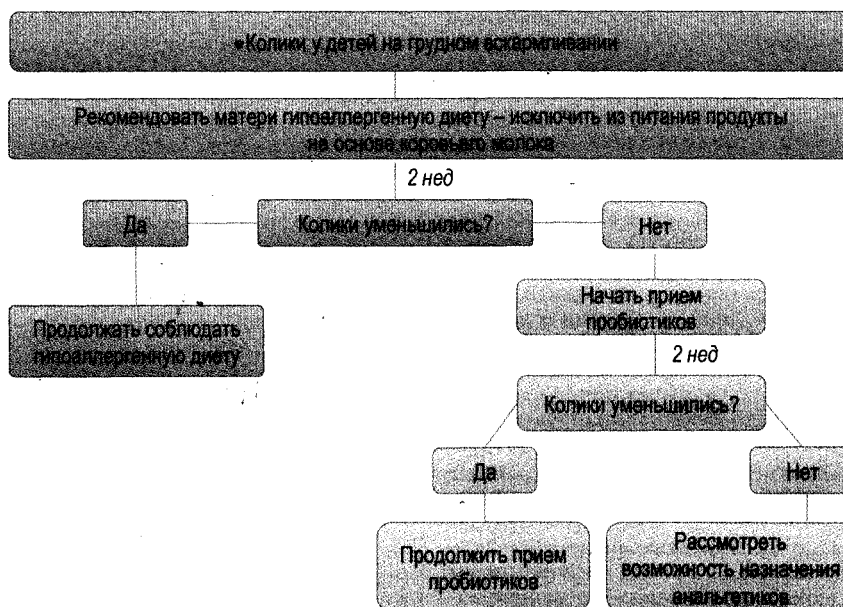
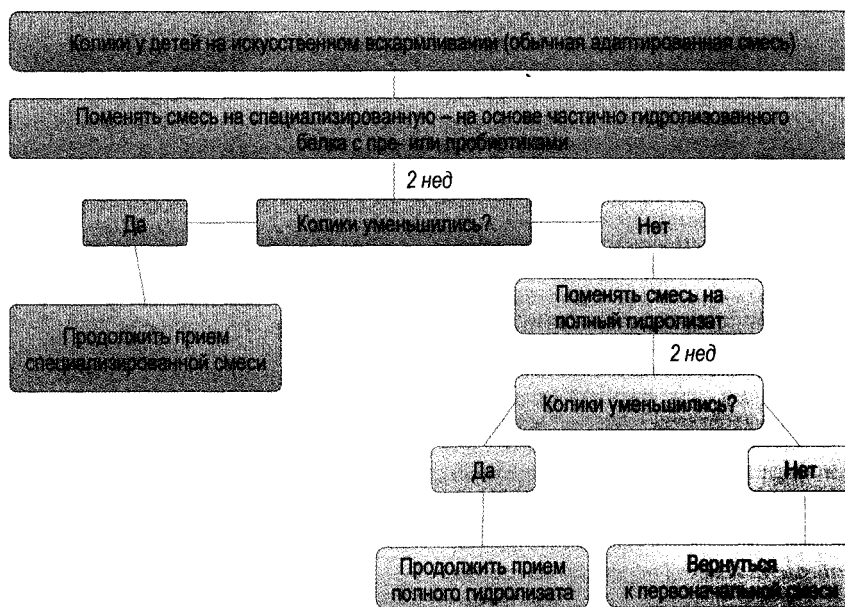


Рис. 2. Ведение колик у детей на искусственном вскармливании (адаптировано из F.Savino и соавт. [5]).



тественного вскармливания рекомендуется полностью исключить молоко и все молочные продукты из рациона матери с назначением адекватного количества витаминов и минералов. Эффективность подобной диетотерапии оценивается не ранее чем через 2 нед! В случае снижения выраженности и продолжительности МКК рекомендуется продолжить безмолочную диету матери. Исследование A.Cohen Engler и соавт. (2012 г.) [3] показало, что ночное кормление младенцев грудью полезно, поскольку ночное грудное молоко имеет относительно высокую концентрацию мелатонина, который положительно влияет на сон ребенка и снижает интенсивность колик. В случае искусственного вскармливания показаны смеси на основе частично гидролизованного молочного белка, обогащенные олигосахаридами, эффективность которых ранее была доказана, например, в исследовании R.Shergill-Bonner или нашем собственном исследовании в 2010 г [4]. Нужно отметить, что для подтверждения эффективности формул, содержащих пробиотики, необходимо проведение

дополнительных исследований. В последнее время мы активно внедрили в педиатрическую практику алгоритм ведения детей с синдромом МКК, предложенный Франческо Савино, поскольку этот алгоритм основан на практике и очень хорошо работает (рис. 1, 2)! Смеси на основе полностью гидролизованного белка рекомендуются детям с выраженными МКК или в случаях, если у ребенка присутствуют симптомы атопии. Важно, что любые изменения в рационе питания или схеме лечения должны происходить только под контролем врача.

– Доктор Савино, а что Вы можете сказать о других методах терапии МКК?

– Да, распространение получили дополнительные методы терапии младенческих колик. Прием лекарственных трав, таких как фенхель (*Foeniculum vulgare*, или фенхель обыкновенный), ромашка аптечная (*Matricariae recutita*) и мята (*Mentha officinalis*), сокращает продолжительность беспокойства и уменьшает вздутие живота. Тем не менее фитотерапия у детей с коликами может быть опасна в связи с отсутствием

стандартных дозировок, из-за содержания в препаратах сахара, спирта, а также ввиду снижения потребления грудного молока. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности мануальной терапии при МКК, а именно – уменьшении продолжительности плача (в ч/сут) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Однако это облегчение краткосрочное. Рекомендуется проведение дальнейших исследований в этом направлении, учитывая противоречивый характер данных мер, их высокую популярность среди родителей и наличие слабой доказательной базы. Стандартизированная световая стимуляция точки акупунктуры Li 4 два раза в неделю в течение 3 нед показала снижение продолжительности и интенсивности плача, уменьшение степени беспокойства у детей с МКК. Тем не менее в другом исследовании зафиксировано отсутствие значительной эффективности акупунктуры в терапии МКК. В заключение авторы предлагают использовать акупунктуру только с научной целью. Необходимо успокоить родителей, внушив им, что МКК встречаются у большинства младенцев, что они не представляют угрозы для жизни ребенка и в ближайшее время должны купироваться. Снижению интенсивности МКК способствует ношение ребенка на руках, прижав его к животу, или положение на животе с согнутыми в коленях ножками. Целесообразно проведение курса общего массажа и массажа живота:

- легкое поглаживание живота по часовой стрелке (около 10 оборотов);
- поочередное сгибание-разгибание ножек, прижимая их к животу ребенка (по 6–8 повторений);

- выкладывание малыша на животик и выполнение поглаживающих движений по спинке, направлению от живота к пояснице;
- для достижения лучших результатов необходимо проведение массажа после 5-минутного согревания грелкой.

Кохрановский систематический обзор, включивший данные 33 исследований, в которых оценивали влияние массажа на физическое и психологическое состояние детей до 6 мес, показал, что общий массаж не оказывает никакого влияния на рост ребенка, однако улучшает сон и уменьшает продолжительность плача ребенка. Результаты обзора показали отсутствие влияния массажа на когнитивное и поведенческое развитие ребенка

– **Ирина Николаевна, что Вы скажете в заключение?**

– Существующие рекомендации, представленный алгоритм ведения детей с МКК должны сводиться к «успокоению родителей» с разъяснением, что ребенок растет, развивается и к 3 мес все пройдет. Важно, чтобы врач обладал клиническим мышлением, используя тщательно собранный анамнез, нашел причину беспокойства ребенка и помог ее устранить! Важен многофакторный, индивидуальный подход при назначении лечения. Исследования, посвященные изучению эффективности пробиотиков при МКК, продолжаются. Педиатр должен помнить о том, что нужно назначать не любой пробиотик при МКК, а только тот, который обладает таргетным («бьющим в цель») действием с учетом специфичности штамма. Чрезвычайно важна диетическая коррекция.

Литература/References

1. Roos S, Dicksved J et al. 54 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized dbpc trial of colicky infants treated with Lactobacillus reuteri dsm 17938. PLoS One 2013; 8 (2): e56710.
2. Szajewska H, Gyrzczak E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2013; 162: 257–62.
3. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. Eur J Pediatr 2012; 171 (4): 729–32.
4. Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. J Fam Health Care 2010; 20 (6): 206–9.
5. Savino F et al. Looking for new treatments of infantile colic. Italian J Pediatrics 2014; 40: 53.
6. Захарова И.Н., Яцук Г.В., Боровик Т.Э. и др. Младенческие кишечные колики: лечить или не лечить? М.: РМАПО, 2013. / Zakharova I.N., Borovik T.E., Iatsyk G.V. i dr. Mladencheskie kishchnye koliki: lechit' ili ne lechit'? M.: RMAPO, 2013. [in Russian]
7. Savino F, Tarasco V. New treatments for infant colic. Curr Opin Pediatr 2010; 22 (6): 791–7.
8. Radesky JS, Zuckerman B, Silverstein M et al. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depressive symptoms. Pediatrics 2013; 131 (6): 1857–64.
9. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called «colic». Pediatrics 1954; 14 (5): 421–33.
10. Сугян Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Sugian N.G. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri funktsional'nykh narusheniakh zheludочно-kishechnogo trakta u detei rannego vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. [in Russian]
11. Savino F, Benetti S, Ceratto S. Infantile colic: from symptoms to diagnosis – A practical approach. J Sympt Signs 2013; 2 (4): 248–52.
12. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Андриухина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при младенческих коликах. Рус. мед. журн. 2010; 18 (1): 11–5. / Zakharova I.N., Sugian N.G., Andriukhina E.N., Dmitrieva Yu.A. Taktika peditra pri mladencheskikh kolikakh. Rus. med. zhurn. 2010; 18 (1): 11–5. [in Russian]
13. Savino F, Ceratto S. Advances in Infantile colic and the use of Probiotics. Funct Food Rev 2012; 4 (4): 152–7.

★