

УДК 616.34-008.13/15-085.246.1-036.8-053.2

М.О. Семен¹, О.Л. Личковська¹, В.Д. Семен², А.Й. Малахова³

Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», м. Львів, Україна

³ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 41-47; doi 10.15574/PP.2022.91.41

For citation: Semen MO, Lychkovska OL, Semen VD, Malakhova AJ. (2022). Efficiency of probiotics in children with irritable bowel syndrome: optimal duration of the treatment. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 41-47. doi 10.15574/PP.2022.91.41.

З позицій біопсихосоціальної моделі медицини, синдром подразненого кишечника (СПК) є гетерогенним розладом, оскільки на його формування впливають численні фактори в різних комбінаціях. Однак при будь-яких клінічних варіантів СПК до схем лікування входять пробіотики, що діють на метаболічну та імунну активність, бактеріальну колонізацію кишечника та його моторику.

Мета — вивчити ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938), при різних варіантах СПК у дітей; визначити оптимальну тривалість курсу лікування.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 114 дітей віком 6–12 років із діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV. Інтенсивність клінічних проявів до початку лікування та в динаміці оцінено з використанням чотирибальної шкали Лайкєрта. Визначення концентрації фекального кальпротектину проведено за допомогою комерційних лабораторних наборів «Ridascreen» («R-Biopharm AG», Німеччина) методом імуноферментного аналізу. Для статистичної обробки отриманих даних використано програмне забезпечення «Microsoft Excel 2016» і «GraphPad Prism 5».

Результати. Наше дослідження підтверджує гетерогенність СПК у дітей не лише за клінічним варіантом, але й за фактором, що спровокував дебют розладу. Стресасоційований СПК характеризується вищою частотою та інтенсивністю астеновегетативного синдрому ($p=0,0003$). При постінфекційному варіанті СПК натомість більш виражене субклінічне запалення слизової оболонки кишки, про що свідчать вищі показники фекального кальпротектину ($p=0,0003$). При контролі через 10 днів і 1 місяць на тлі достовірного зниження інтенсивності клінічних проявів або повного їх зникнення рівень фекального кальпротектину все ж залишався підвищеним.

Висновки. Ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей підтверджується позитивною динамікою клінічних проявів і концентрації фекального кальпротектину. Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії має становити не менше 1–3 місяці, навіть за відсутності клінічних симптомів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, діти, біопсихосоціальна модель медицини, фекальний кальпротектин, лактобактерії.

Efficiency of probiotics in children with irritable bowel syndrome: optimal duration of the treatment

M.O. Semen¹, O.L. Lychkovska¹, V.D. Semen², A.J. Malakhova³

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

³Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

Following the biopsychosocial model of medicine, irritable bowel syndrome (IBS) is a heterogeneous disorder, which is caused by multiple factors in different combinations. However, in most clinical cases probiotics are included in the treatment of IBS due to their influence on intestinal bacterial colonization, and immune, metabolic and motoric activity of the gut.

The purpose — to evaluate the efficiency of probiotics (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938) in children with IBS and to determine the optimal duration of the treatment.

Materials and methods. We examined 108 children aged 6–12 years with a verified diagnosis of IBS, according to Rome criteria IV. Assessment of the main clinical symptoms was obtained by 4-point Likert scale. Enzyme immunoassay RIDASCREEN Calprotectin (R-Biopharm AG, Germany) was used for the quantitative determination of calprotectin in stool samples. Data were processed using Microsoft Excel 2016 and analysed with GraphPad (Prism 5.0).

Results. Our study revealed the heterogeneity of IBS in children not only according to clinical subtype, but also due to the trigger factor of the disorder. Patients with stress-related IBS were characterized by the higher level of asthenic syndrome and autonomic dysfunction ($p=0.0003$). In contrast, children with post-infectious IBS had higher concentration of fecal calprotectin, which is a result of low-grade intestinal inflammation ($p=0.0003$). After 10 days and 1 month since the beginning of treatment, we have observed a significant decrease in the severity of clinical syndromes, but the level of fecal calprotectin remained elevated.

Conclusions. The efficiency of probiotics was confirmed by positive dynamics of clinical signs and the level of fecal calprotectin in children with various clinical subtypes of IBS. Even in the absence of any symptoms, the optimal duration of the use of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in children with IBS should be 1–3 months.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: irritable bowel syndrome, children, biopsychosocial model of medicine, fecal calprotectin, *Lactobacillus*.

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) — це функціональний гастроінтестинальний розлад, який відповідно до Римських критеріїв IV діагностують за наявності рекурентного абдомінального болю, пов'язаного з актом дефекації, а також порушень частоти і/або консистенції випорожнень [20]. Для остаточної верифікації діагнозу вищенаведені скарги повинні утримуватись як мінімум один раз на тиждень упродовж трьох місяців із початком клінічної картини протягом останніх шести місяців [20]. Залежно від домінуючого типу випорожнень, який визначають за допомогою Бристольської шкали форми калу, СПК класифікують на чотири субтипи: СПК з переважанням закріпів (СПК-С), СПК з переважанням проносів (СПК-Д), СПК з чергуванням закріпів і проносів (СПК-М) та некласифікований варіант (СПК-У) [10]. Поширеність СПК серед дитячого населення значно варіює залежно від регіону та етнічної групи і становить від 3,5% до 22,6% [8]. СПК, як і інші функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР), часто супроводжуються психоемоційними порушеннями, які значно погіршують якість життя дітей та їхніх сімей, що збільшує кількість звернень по медичну допомогу та створює суттєве навантаження на систему охорони здоров'я [14].

Відповідно до біопсихосоціальної моделі медицини, СПК є гетерогенним розладом, оскільки на його формування впливають численні фактори в різних комбінаціях [3]. На сьогодні зрозуміло, що основою виникнення СПК є порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишечник — центральна нервова система». Вісцеральна гіперчутливість, розлади моторики, дисфункція автономної нервової системи, субклінічне запалення з порушенням бар'єрної функції кишечника, зміни якісного та кількісного складу мікробіому є ключовими ланками в патофізіології розладу [8]. Незважаючи на значну кількість проведених наукових досліджень, деякі питання щодо вкладу окремих факторів ризику у виникнення СПК як у дорослих, так і в дітей все ж залишаються невирішеними.

Встановлення діагнозу СПК відбувається на основі клінічних симптомів відповідно до Римських критеріїв IV, проте діагностичний пошук лікаря передбачає виключення органічної патології, що потребує низки лабораторно-інструментальних досліджень. Одним із найбільших поширених та інформативних методів є визначення концентрації фекального кальпротек-

тину з метою виявлення запального процесу в кишечнику [19]. Кальпротектин, що належить до групи S-100 протеїнів, здатний зв'язувати кальцій та цинк та вперше був виділений із нейтрофілів периферичної крові [18]. Основна кількість кальпротектину в організмі знаходиться в цитозолі нейтрофілів, у менших концентраціях він міститься в макрофагах і моноцитах [1,18]. Кальпротектин бере участь у біохімічних процесах, що забезпечують диференціацію клітин, імунну регуляцію, апоптоз та запальну реакцію, і належить до групи гострофазових білків [18,19]. Зокрема, виявлення кальпротектину в калі є наслідком міграції нейтрофілів у слизову оболонку кишечника як відповідь на інфекцію і/або запальний процес [1]. На сьогодні визначення фекального кальпротектину широко застосовується в педіатричній практиці як неінвазивний скринінговий метод для диференційної діагностики запальних і функціональних захворювань кишечника, а також для моніторингу стану пацієнтів під час і після проведеної терапії [5].

Підхід до лікування СПК має бути комплексним, симптоморієнтованим та включати, крім дієтичної корекції та фармакологічних засобів, психоедукацію дітей та батьків, психотерапевтичні втручання, релаксаційні методи тощо [8]. Гетерогенність цього розладу є однією з причин низької ефективності терапії [3]. Однак при будь-якому клінічному варіанті СПК до схем лікування входять пробіотики, що діють на метаболічну та імунну активність, бактеріальну колонізацію кишечника та його моторику [9]. Сучасні наукові дані доводять вплив пробіотиків не лише на шлунково-кишковий тракт, але й на розвиток нервової системи, психоемоційний стан і настрої пацієнта, оскільки мікробіота є безпосередньо залученою у функціонування осі «центральна нервова система — кишечник» [4,9].

У літературі наведено значну кількість досліджень, які оцінювали ефективність застосування пробіотиків у дітей із ФГІР. Зокрема, Giannetti та співавт. довели позитивний ефект комбінації *Bifidobacterium infantis M-63*, *breve M-16V*, *longum BB536*, яку застосовували протягом 6 тижнів, зокрема, зменшення інтенсивності болювого синдрому та поліпшення якості життя в дітей з СПК [11]. В іншому дослідженні, проведеному Kianifar та співавт., призначення *Lactobacillus GG* дітям із СПК упродовж 4 тижнів знизило кількість епізодів абдомінального болю та поліп-

шило показники функціональної шкали [13]. Jadresin та співавт. виявили ефективність застосування *Lactobacillus reuteri DSM 17938* протягом 12 тижнів у разі лікування функціонального абдомінального болю в дітей, зокрема, суттєве зменшення інтенсивності больового синдрому під час терапії, що утримувалося ще впродовж місяця після завершення курсу [12]. Раніше нами також проведено дослідження впливу пробіотику, що містив *Lactobacillus reuteri DSM 17938*, у комплексному лікуванні СПК у дітей. Відзначено, що його застосування впродовж одного місяця сприяло ранній ліквідації клінічних симптомів і нормалізації вмісту основних фекальних маркерів запалення [17]. Проте на сьогодні немає чітких рекомендацій щодо тривалості курсу пробіотикотерапії в дітей з СПК.

Мета дослідження — вивчити ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії (*Lactobacillus reuteri DSM 17938*), при різних варіантах СПК у дітей; визначити оптимальну тривалість курсу лікування.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 114 дітей — пацієнтів Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV [20], віком від 6 років до 12 років, серед них було 56 (51,85%) дівчаток і 52 (48,15%) хлопчики. До участі в дослідженні залучено дітей без супутньої патології. Батьками пацієнтів підписано інформовані згоди щодо участі в дослідженні, ухваленому комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020). Не завершили участь у дослідженні 6 дітей: четверо — через відмову батьків з'явитися на повторний огляд, в однієї діагностовано хворобу Крона, ще в однієї — целиакію. У 48 (44,5%) пацієнтів визначено СПК із закрепами, у 24 (22,2%) — СПК з проносами, а у 36 (33,3%) — СПК з чергуванням закрепів і проносів. Обстеження дітей включало клініко-анамнестичну оцінку їхнього стану, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові та ультразвукове дослідження внутрішніх органів, копрологічне дослідження калу, виключення гельмінтозів, посів калу, скринінг целиакії (за показаннями), визначення фекального кальпротектину. У разі наявності хоча б одного з «тривожних» симптомів дитину

виключали із групи дослідження та проводили додаткові обстеження.

Усім пацієнтам призначено протокольну симптоморієнтовану терапію залежно від клінічного варіанта розладу (спазмолітики, регулятори моторики, ентеросептики, ентеросорбенти, піногасники, пребіотики тощо), тривалість лікування становила 7–10 діб. Також із першої доби дітям призначено пробіотик, який містив лактобактерії *Lactobacillus reuteri DSM 17938*. Препарат приймали по 1 таблетці (100 млн життєздатних бактерій) 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі, упродовж 3 місяців. Отже, з 7–10-ї доби діти фактично отримували монотерапію пробіотиком і лише епізодично, «на вимогу», симптоматичну терапію в разі повернення клінічних симптомів. У жодному випадку не отримано повідомлень про побічні ефекти, пов'язані із застосуванням *Lactobacillus reuteri DSM 17938*. Ефективність лікування оцінено за динамікою больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів із використанням чотирибальної шкали Лайкерта до початку лікування, через 10 діб, 1 місяць та 3 місяці: 0 балів — симптому немає; 1 бал — симптом виражений слабо, не впливає на звичайну активність пацієнта; 2 бали — симптом виражений помірно, впливає на повсякденну активність пацієнта; 3 бали — симптом значно виражений, ускладнює звичну життєдіяльність дитини [16].

Дослідження фекального кальпротектину. Визначення концентрації фекального кальпротектину проведено за допомогою комерційних лабораторних наборів «Ridascreen» («R-Biopharm AG», Німеччина) методом імуноферментного аналізу. Забір зразків калу здійснено чотири рази: на момент госпіталізації пацієнта до стаціонару до початку лікування, через 10 діб, через 1 місяць і через 3 місяці. Підвищеним прийнято показник кальпротектину понад 50 мкг/г калу. Концентрацію кальпротектину вище 200 мкг/г калу визначено показанням для подальшого діагностичного пошуку. Дослідження зроблено на базі ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — професор, д.мед.н. Гнатейко О.З.).

Статистичні методи. Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel 2016» і «GraphPad Prism 5» загальноприйнятими методами математичної статистики. Кількісні змінні представлені за допомогою середнього значення і стандартного відхилення (показники, що характеризують групу пацієнтів),

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1
Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, Mean±SD

Показник	Дослідна група (n=108)
Хлопчики, абс. (%)	52 (51,85%)
Дівчатка, абс. (%)	56 (48,15%)
Вік, років, mean±SD	8,6±1,9
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	16,2±2,0
Клінічний варіант СПК, абс. (%):	
— з переважанням закрепів	48 (44,5%)
— з переважанням проносів	24 (22,2%)
— чергуванням закрепів/проносів	36 (33,3%)
Середня тривалість СПК, років	2,2±1,1
Дебют захворювання, абс. (%):	
— стрес	48 (44,4%)
— після кишкової інфекції	60 (55,6%)

Примітка: n — кількість обстежених дітей.

за допомогою середнього значення і стандартного відхилення похибки середнього (клінічні прояви, оцінені за шкалою Лайкерта), а також за медіаною і 25 та 75 процентилями (фекальний кальпротектин). Якісні змінні відображено за допомогою відсотків. Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначено за допомогою параметричного тесту Стьюдента (для порівняння між групами) та за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA (для порівняння в динаміці). Для непараметричних змінних вірогідність різниці між медіанами у вибірках виявлено за допомогою непараметричного тесту Манна—Уїтні (для порівняння між групами) і за допомогою тесту Крускала—Уолліса (для порівняння в динаміці). За рівень статистичної значущості прийнято значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 108 дітей з СПК віком від 6 до 12 років, 51,85% дівчаток і 48,15% хлопчиків. Середня тривалість розладу на час діагностики

становила $2,2 \pm 1,1$ року. Оцінено анамнез і виявлено, що провокуючим фактором дебюту розладу в 48 (44,4%) пацієнтів був стрес (позначено нами як стресасоційований СПК). Перенесений стрес батьки переважно пов'язували з проблемами в сім'ї, труднощами в школі та конфліктами з однолітками. У 46 (42,6%) пацієнтів діагностовано постінфекційний СПК, при якому провокуючим фактором була перенесена кишкова інфекція. Також до цієї групи залучено 14 (13%) дітей, батьки яких пов'язували появу симптомів із призначенням антибактеріальної терапії, що не вкладались у критерії діагностики антибіотикасоційованої діареї, але відповідали Римським критеріям IV СПК (табл. 1).

Больовий абдомінальний синдром, порушення частоти і/або консистенції випорожнень спостерігали у всіх пацієнтів. Найчастішою (74,1%) локалізацією болю була параумбілікарна ділянка; рідше — права (6,5%) й ліва (11,1%) клубові ділянки; 8,3% дітей скаржилися на біль у нижніх відділах живота без чіткої локалізації. Усі пацієнти зазначали про тимчасове полегшення чи навіть про повне зникнення болю після дефекації і/або відходження газів. Диспептичні прояви у вигляді метеоризму, відчуття тиску та бурчання в животі мали 72,2% дітей. Достовірної різниці між інтенсивністю больового та диспептичного синдромів, оцінених за чотирибальною шкалою Лайкерта, не виявлено ні залежно від домінуючого типу випорожнень, ні від провокуючого фактора СПК. Астеновегетативний синдром проявлявся постійним відчуттям втоми (68,5%), головним болем (44,4%), розладами сну (32,4%), дратівливістю (23,1%), емоційною лабільністю (20,37%). Поширеність та інтенсивність астеновегетативного синдрому суттєво переважала в дітей із стресасоційованим СПК

Таблиця 2
Динаміка вираженості клінічних проявів, оцінених за чотирибальною шкалою Лайкерта, у дітей із постінфекційним та стресасоційованим синдромом подразненого кишечника, до та під час лікування, $M \pm SE(M)$

Клінічні прояви	До лікування	Через 10 діб	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Постінфекційний СПК				
Больовий синдром	2,45±0,08	1,55±0,08***	1,05±0,09***	0,55±0,07***
Диспептичний синдром	2,55±0,08	1,57±0,07***	1,15±0,06***	0,63±0,06***
Астеновегетативний синдром	1,42±0,08	1,23±0,07***	0,95±0,08***	0,53±0,06***
Стресасоційований СПК				
Больовий синдром	2,36±0,09	1,54±0,08***	1,04±0,08***	0,75±0,10***
Диспептичний синдром	2,42±0,09	1,69±0,08***	1,31±0,08***	0,85±0,07***
Астеновегетативний синдром	2,19±0,10###	1,81±0,07***#	1,31±0,07***#	0,81±0,08***#

Примітки: *** — достовірність різниці між показниками в динаміці; # — достовірність різниці між показниками під час порівняння між групами (постінфекційний та стресасоційований СПК).

($p \leq 0,0001$), (табл. 2). Залежності клінічних проявів та їх тяжкості від домінуючого типу випорожнень не виявлено.

Через 3 місяці після початку лікування 44,4% дітей були практично безсимптомними. Слід зазначити, що в пацієнтів зі стресасоціюваним СПК позитивна динаміка була менш вираженою впродовж усього часу спостереження, а при контролі через 3 місяці тяжкість диспептичного та астеновегетативного синдромів у цій групі була достовірно вищою порівняно з постінфекційним СПК.

Рівень фекального кальпротектину в дітей із СПК був вищим від нормативного значення і становив за медіаною 52,0 мкг/г калу (22,9; 78,7). Отримані результати відповідають літературним даним, зокрема Y.J. Choi та співавт. також відзначили підвищення кальпротектину в пацієнтів порівняно з контролем ($83,5 \pm 164,7$ мкг/г калу проти $17,8 \pm 10,9$ мкг/г калу) [5]. Також дослідження R.J. Shulman та співавт. показало вищий показник фекального кальпротектину в групі дітей із СПК порівняно з контрольною ($65,5 \pm 75,4$ мкг/г калу проти $43,2 \pm 39,4$ мкг/г калу) [21]. Однак у 9 дітей нами виявлено концентрацію кальпротектину ≥ 200 мкг/г калу, що розцінювалось як показання до подальших діагностичних досліджень. У 7 випадках прийнято рішення про необхідність проведення ендоскопічного обстеження кишечника з біопсією, в 1 дитини діагностовано хворобу Крона. У 6 пацієнтів за результатами колоноскопії та гістологічного дослідження біоптату не виявлено патологічних змін, що дало змогу верифікувати діагноз СПК. Ще в 1 дитини з помірно підвищеним рівнем кальпротектину діагностовано целиакію.

Аналіз концентрації фекального кальпротектину залежно від домінуючого типу випорожнень за допомогою дисперсійного аналізу (непараметричного тесту Крускала–Уолліса) не показав достовірних відмінностей між трьома групами (рис. 1). Проте суттєву різницю рівня кальпротектину відмічено при порівнянні груп дітей із переважанням проносів і закріпів

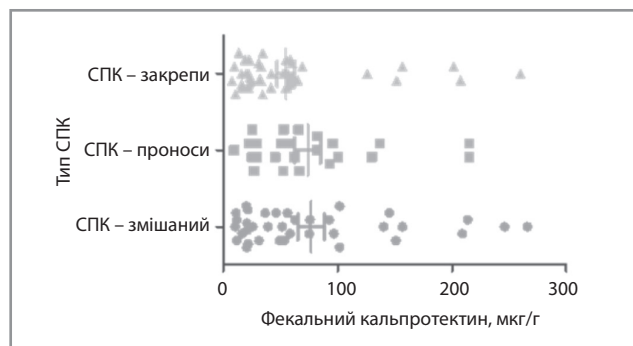


Рис. 1. Розподіл показників фекального кальпротектину в дітей із синдромом подразненого кишечника залежно від домінуючого типу випорожнень (клінічного субтипу розладу)

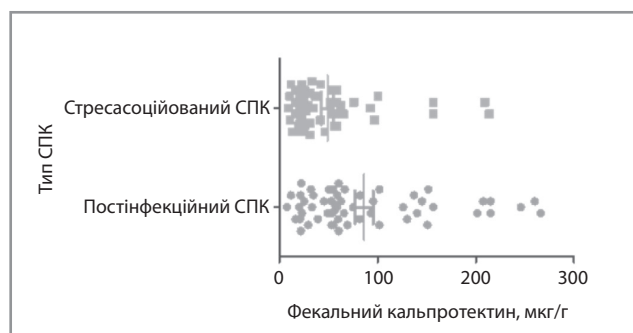


Рис. 2. Розподіл показників фекального кальпротектину залежно від провокуючого фактора у виникненні розладу

($60,6$ (29,3; 94,9) мкг/г калу проти $34,5$ (22,1; 59,6) мкг/г калу), ($p=0,03$). Такі результати можна пояснити тим, що саме СПК з домінуванням проносів частіше виникає внаслідок субклінічного запалення в кишечнику [7]. Дослідження Choi та співавт., проведене серед дітей віком 4–16 років із СПК, показало достовірно вищий рівень кальпротектину в групі із переважанням проносів порівняно з іншими клінічними варіантами розладу [5].

Також проаналізовано концентрацію фекального кальпротектину залежно від домінуючого провокуючого фактора у виникненні СПК. Як показано на рисунку 2, рівень кальпротектину в дітей із постінфекційним СПК був практично вдвічі вищим, ніж у пацієнтів зі стресасоціюваним розладом (по медіані $60,0$ (35,6; 129,0) мкг/г калу проти $31,2$ (21,1; 58,7) мкг/г калу), ($p=0,0003$). Подібні дані, наведені в досліджен-

Таблиця 3

Динаміка вираженості клінічних проявів синдрому подразненого кишечника, оцінених за чотирибальною шкалою Лайкерта, у дітей до та під час лікування, $M \pm SE$ (M)

Клінічні прояви	До лікування	Через 10 діб	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Больовий синдром	2,41±0,06	1,55±0,06***	1,05±0,06***	0,64±0,06***
Диспептичний синдром	2,49±0,06	1,62±0,05***	1,22±0,05***	0,73±0,05***
Астеновегетативний синдром	1,76±0,07	1,49±0,06***	1,11±0,06***	0,66±0,05***

Примітка: *** — достовірність різниці між показниками в динаміці.

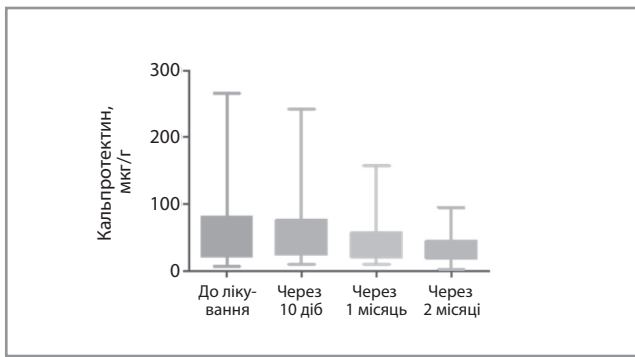


Рис. 3. Динаміка рівня фекального кальпротектину в дітей із синдромом подразненого кишечника до та під час лікування

ні David та співавт., в якому порівнювали показники фекального кальпротектину за допомогою напівкількісних тестів, показують, що в дорослих пацієнтів із постінфекційним СПК частіше виявлявся позитивний результат, аніж у хворих із непостінфекційним варіантом розладу [6]. На сьогодні постінфекційний СПК патогенетично асоціюється з персистуючим пошкодженням слизової оболонки, гіперплазією ентерохромафінних клітин і підвищеною проникністю стінки кишечника [2]. Для пацієнтів із постінфекційним варіантом розладу характерними є менша частота й вираженість психоемоційних порушень, кращий прогноз щодо лікування та якості життя [15]. Отже, зважаючи на гетерогенність СПК, під час планування терапії важливо акцентувати увагу на провокуючий фактор у виникненні розладу.

Для вивчення ефективності застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, при СПК та визначення оптимальної тривалості курсу лікування нами проаналізовано динаміку клінічних проявів і рівня фекального кальпротектину впродовж 3 місяців із контролем через 10 діб, 1 місяць і 3 місяці від початку терапії. У всіх пацієнтів інтенсивність больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів, оцінена за чотирибальною шкалою Лайкерта, вірогідно відрізнялася від вихідного рівня вже через 10 діб ($p \leq 0,0001$). Через 3 місяці практично безсимптомними були 44,4% пацієнтів, у решти клініка була епізодичною (переважно після порушення дієти), слабовираженою та не впливала на їхню повсякденну активність.

Як зазначалося вище, нами виявлено відмінності в динаміці клінічних проявів на тлі лікування залежно від провокуючого фактора у виникненні СПК (табл. 2). У загальному діти з постінфекційним СПК показали кращу відповідь

на терапію, ніж пацієнти зі стресасоційованим варіантом розладу. Зокрема, достовірну різницю виявлено під час оцінювання диспептичного синдрому через 3 місяці ($p=0,04$). Цікаві результати отримано при порівнянні динаміки астеновегетативного синдрому, вже через 10 діб діти з постінфекційним СПК відзначали суттєво нижчу інтенсивність скарг ($p=0,03$). Ще більшу різницю знайдено при його оцінюванні через 1 місяць ($p=0,03$) і через 3 місяці ($p=0,01$), (табл. 2). Подібні результати щодо динаміки постінфекційного СПК отримали Lee та співавт. у дорослих пацієнтів [15].

Проаналізовано зміни концентрацій фекального кальпротектину до та на тлі проведеного лікування. Незважаючи на тенденцію до його зниження під час кожного наступного визначення, достовірну відмінність від вихідного рівня виявлено лише через 3 місяці (52,0 мкг/г калу (22,9; 78,7) проти 29,4 мкг/г калу (19,7; 44,5)), ($p < 0,0001$), (рис. 3). За результатами аналізу динаміки фекального кальпротектину в підгрупах залежно від клінічного варіанту СПК або провокуючого фактора достовірної різниці не виявлено.

Отже, наші дослідження підтверджують гетерогенність СПК у дітей не лише за клінічним варіантом, але й за фактором, що спровокував дебют розладу. При постінфекційному варіанті СПК більш виражене субклінічне запалення слизової оболонки кишки, про що свідчать вищі показники фекального кальпротектину. Натомість при СПК, спровокованому стресом, вищою є поширеність і вираженість психоемоційних розладів. Це важливо враховувати під час планування індивідуалізованої терапії. Зокрема, діти з постінфекційним СПК потребують тривалішого застосування пробіотиків. Пацієнтам зі стресасоційованим варіантом розладу доцільно включати до комплексного лікування СПК психотерапію (сімейне консультування, релаксаційні методики, когнітивно-поведінкову терапію) і психофармакотерапію.

Висновки

Динаміка клінічних проявів і концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Однак при контролі через 10 діб та 1 місяць на тлі достовірного зниження інтенсивності клінічних проявів або повного їх зникнення, рівень фекального кальпротектину все ж залишався підвищеним. Тому оптимальна тривалість курсу

су пробіотикотерапії має становити 1–3 місяці, навіть у разі відсутності клінічних проявів. Критерієм припинення застосування пробіотика або, навпаки, продовження курсу понад 3 місяці може слугувати рівень фекального кальпротектину.

Подяка. Автори висловлюють подяку німецькій компанії «R-Biopharm AG» за надання лабораторних наборів для визначення рівня фекального кальпротектину («RIDASCREEN Calprotectin»).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ayling RM, Kok K. (2018). Fecal Calprotectin. *Advances in clinical chemistry*. 87: 161–190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005.
- Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. (2009). Postinfectious irritable bowel syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 48 (2): S95–S97. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a15e2e.
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. (2020). Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet*. 396 (10263): 1664–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA et al. (2018). Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biological psychiatry*. 83 (2): 148–159. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.021
- Choi YJ, Jeong SJ. (2019). Is fecal calprotectin always normal in children with irritable bowel syndrome? *Intestinal research*. 17 (4): 546–553. doi: 10.5217/ir.2019.00009.
- David LE, Surdea-Bлага T, Dumitrascu DL. (2015). Semi-quantitative fecal calprotectin test in postinfectious and non-postinfectious irritable bowel syndrome: cross-sectional study. *Sao Paulo medical journal*. 133 (4): 343–349. doi: 10.1590/1516-3180.2014.800081.
- De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS et al. (2012). Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 47 (6): 619–624. doi: 10.3109/00365521.2012.666672.
- Devanarayana NM, Rajindrajith S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World Journal Gastroenterology*. 24 (21): 2211–2235. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
- Ding F, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. (2019). Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatrics & child health*. 24 (6): 383–394. doi: 10.1093/pch/pxz036.
- Ford A, Sperber A, Corsetti M, Camilleri M. (2020). Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 396 (10263): 1675–1688. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31548-8.
- Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A et al. (2017). A mixture of 3 Bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 51 (1): 5–10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000528.
- Jadrašin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, Kolaček S. (2017). Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 64 (6): 925–929. doi: 10.1097/MPG.0000000000001478.
- Kianifar H, Jafari SA, Kiani M, Ahanchian H, Ghasemi SV, Grover Z et al. (2015). Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electronic physician*. 7 (5): 1255–1260. doi: 10.14661/1255.
- Lacy B, Patel N. (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 6 (11): 99. doi: 10.3390/jcm6110099.
- Lee YY, Annamalai C, Rao S. (2017). Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Current gastroenterology reports*. 19 (11): 56. doi: 10.1007/s11894-017-0595-4.
- Likert R. (1932). A technique for measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. 140: 5–55.
- Lychkovska OL, Hnateyko OZ, Yavorskiy OH, Semen KO, Kozherema KB, Semen VD, Yelisyeyeva OP. (2015). Efficacy of probiotics in treatment of paediatric patients with irritable bowel syndrome. *Modern Gastroenterology*. 5 (85): 26–32. [Личковська ОЛ, Гнатейко ОЗ, Яворський ОГ, Семен ХО, Козерема ХБ, Семен ВД, Єлісеєва ОП. (2015). Ефективність застосування пробіотиків у лікуванні синдрому подразненого кишечника у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 5 (85): 26–32].
- Pathirana W, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. (2018). Faecal Calprotectin. *The Clinical biochemist. Reviews*. 39 (3): 77–90.
- Ricciuto A, Griffiths AM. (2019). Clinical value of fecal calprotectin. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 56 (5): 307–320. doi: 10.1080/10408363.2019.1619159.
- Schmulson MJ, Drossman DA. (2017). What Is New in Rome IV. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 23 (2): 151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
- Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou CN. (2008). Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *The Journal of pediatrics*. 153 (5): 646–650. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.062.

Відомості про авторів:

Семен Марта Олегівна — аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

Личковська Олена Львівна — д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

Семен Вікторія Дмитрівна — керівник клініки дітей старшого віку та постковідних станів КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-5090-2227>.

Малахова Алла Йосипівна — лікар-лаборант ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.