

УДК 616.36-002:611.345+615.45

Березенко В.С.<sup>1,2</sup>, Дыба М.Б.<sup>1</sup>, Резников Ю.П.<sup>2</sup>, Крат В.В.<sup>1</sup>, Сtryzhak С.К.<sup>1</sup>, Пономарева И.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Berezenko V.<sup>1,2</sup>, Dyba M.<sup>1</sup>, Reznikov Yu.<sup>2</sup>, Krat V.<sup>1</sup>, Stryzhak S.<sup>1</sup>, Ponomareva I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Нарушение микробиома кишечника при хронических диффузных заболеваниях печени у детей. Влияние препарата Гастролакт на микробиоту и цитопротективную функцию толстого кишечника

Disturbances of microbioma at chronic diffusive liver diseases in children. The influence of Gastrolact on microbiota and cytoprotective function of large intestine.

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние комбинированного пробиотического препарата Гастролакт на микробиоту и цитопротективную функцию толстого кишечника у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП).

**Материалы и методы.** Обследовано 30 пациентов с ХДЗП. Дети основной группы (n=20) в течение 4 недель получали препарат Гастролакт по 1 капсуле 3 раза в день на фоне лечения основного заболевания, в контрольной группе (n=10) использовали только гепатопротекторы. В динамике лечения изучены клинические проявления заболевания, количественный и качественный состав микробиома толстой кишки, состояние цитопротективного потенциала оценивали по уровню общей фукозы и гексоз гликопротеидов в копрофильtrate.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что ХДЗП, протекающие без нарушения ее синтетической функции, сопровождаются нарушением микробиома кишечника за счет снижения лакто- и бифидофлоры, бактериоидов и повышения количества условно-патогенной микрофлоры, что клинически проявляется диспепсическим и абдоминальным болевым синдромом. Доказано, что применение препарата Гастролакт у детей с ХДЗП приводит к достоверному улучшению количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, повышению цитопротективного барьера слизистой оболочки толстого кишечника за счет увеличения продукции фукозы.

**Выводы.** Рекомендовано для уменьшения бактериальной транслокации толстого кишечника и снижения риска прогрессирования хронического заболевания печени у детей с ХДЗП в комплексной терапии использовать комбинированный пробиотик Гастролакт.

**Ключевые слова:** дети, хронические диффузные заболевания печени, микробиота, цитопротекция, толстый кишечник.

---

### Abstract

---

**The aim of the study** was studying the effect of the combined probiotic drug Gastrolact on the microbiota and cytoprotective function of the large intestine in children with chronic liver diseases (CLD).

**Materials and methods.** Thirty children with chronic liver diseases were examined. Children of the main group (n=20) received 1 capsule Gastrolact three times a day for 4 weeks at the background of the treatment of the underlying disease. Children of the control group (n=10) received only hepatoprotectors. We studied dynamics of the treatment, the clinical manifestations of the disease, the quantitative and qualitative composition of the colon microbioma, the state of the cytoprotective potential level of common fucose and hexose of glycoproteins in the coprofilter.

**Results.** It has been established that chronic liver diseases proceeding without disturbance of its synthetic function are accompanied by a violation of the intestinal microbiome due to a decrease level Lacto- and Bifidobacterium, Bacteroides and increase in the amount of opportunistic microbe, which is clinically manifested by dyspeptic and abdominal pain syndrome. It has been proved that the using of the drug Gastrolact in children with CLD leads to a significant improvement in the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora, the increase of the cytoprotective barrier of the mucosa of the large intestine due to the increase in fucose production.

**Conclusions.** Combined probiotic drug Gastrolact can be recommended to reduce bacterial translocation of the large intestine and reduce the risk of progression of chronic liver disease in children.

**Keywords:** children with chronic diffuse liver disease, microbiota, cytoprotection, large intestine.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Широкая вариабельность этиологических факторов, бессимптомное течение хронических болезней печени является сложной диагностической и терапевтической проблемой и может быть причиной их поздней диагностики и несвоевременного начала лечения. Хронические заболевания печени сопровождаются нарушением ее детоксицирующей функции, с клиническими проявлениями эндогенной интоксикации. Это особенно неблагоприятно протекает в детском возрасте, из-за морфофункциональной незрелости пищеварительной системы [1, 2]. Тесная связь печени и кишечника способствует возникновению нарушения функции последнего при поражении печени различной этиологии. При гепатитах создаются благоприятные условия для увеличения микробной контаминации толстой кишки. Это обусловлено изменениями среды обитания микроорганизмов за счет нарушения функционального состояния гепатоцитов, желчеотделения, морфофункциональных расстройств желудка и поджелудочной железы. В то же время, изменения в составе микробиома кишечника, повреждение барьерной функции провоцируют развитие бактериальной транслокации, что существенно осложняет течение заболеваний печени [3–5]. Инвазия кишечника потенциально патогенной флорой ведет к деконъюгации желчных кислот, которые теряют возможность образовывать водорастворимые мицеллы, транспортировать липиды через стенку кишечника [6]. Бактериальные кислотные метаболиты (индол, скатол), поступая в печень, вызывают

перенапряжение ее детоксицирующих механизмов. В нормальных условиях эндотоксины элиминируются клетками Купфера полностью, однако при хронических заболеваниях печени количество эндотоксинов в крови значительно возрастает. В дальнейшем возникает порочный круг, в котором токсины выступают в роли суперантигенов стимуляции цитокинообразования, что способствует усилению воспалительных процессов не только в печени, но и в кишечнике, а также в других органах и системах [7].

Эпителиальный барьер кишечника играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Целостность кишечного барьера зависит от разных факторов, включая состояние врожденного иммунитета хозяина, эпителиальной проницаемости, целостности энтероцитов, а также от продуцирования полноценной слизи. Факторами агрессии в отношении слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта могут быть бактериальные агенты (условно-патогенные, потенциально патогенные), аллергены, нерациональное питание, нейрогуморальные нарушения кинетики, гипоксические состояния в пери- и постнатальном периодах, которые меняют цитопротекторные свойства слизи пищеварительного тракта [8].

Преэпителиальная слизистая пленка функционирует как динамический защитный барьер. Основным компонентом слизистого слоя кишечника являются муцины, в состав которых входят гликопротеины (фукоза, манноза, арабиноза и др.). Известно, что именно наличие фукозы в составе олигосахаридов грудного молока обеспечивает его пребиотические и иммуностимулирующие свойства. Фукоза является источником питания для строгих анаэробов и в условиях агрессии выполняет функцию поддержания физиологического микробного гомеостаза. Накоплены многочисленные данные, подтверждающие участие фукозы в важнейших процессах молекулярного и клеточного узнавания, синтезе гормонов и иммуноглобулинов. Установлено, что нарушение синтеза фукозилированных гликанов ведет к иммунодефициту [9, 10]. Секреция муцинов в кишечнике зависит от состава микробиома организма, инфекций, антибиотикотерапии, наличия хронических воспалительных заболеваний кишечника и др. [11].

Важным показателем нормального функционирования кишечника является процесс образования кишечного газа в физиологическом количестве, которое не ощущается здоровыми людьми и не вызывает дискомфорта. Избыточное содержание газов в просвете кишечника не только усугубляет общее состояние пациента, вызывая психологические проблемы, сопровождаясь болевыми ощущениями, но и является фактором, который вызывает дополнительное повреждение СО (механически – путем распираания стенки кишечника, химически – повреждая слизистый слой и нарушая пристеночное пищеварение), изменяет кислотность среды, способствует формированию гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксов. Повышение интраабдоминального давления приводит к перерастягиванию одних отделов кишечника и сдавливанию других, вызывая появление колик [12, 13].

При ХДЗП изменяется не только количественный состав условно-патогенной микробиоты, но и нарушается соотношение между газообразующими (*Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmani* и др.)

и газопоглощающими бактериями (*Campylobacter coli*, *C. jejuni*, *C. lari*). Следует отметить, что *E. coli* в процессе метаболизма выделяют аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы и индол, а *Proteus* – аммиак, скатол и индол, *Bacteroides* продуцирует нитрозамины. Эти метаболиты усиливают явления эндотоксикоза у пациентов с ХДЗП и способствуют усилению клинических проявлений [12, 14]. Поэтому использование пробиотических бактерий должно рассматриваться как важное средство в патогенетической терапии гепатитов. При этом очень важно, чтобы в состав пробиотического препарата входили только гомоферментативные пробиотические бактерии, которые в процессе своей жизнедеятельности превращают глюкозу в молочную кислоту обычным путем гликолиза с образованием пирувата. В то время как гетероферментативные бактерии образуют много других продуктов в процессе своей жизнедеятельности: этиловый спирт, уксусную кислоту, глицерин, углекислый газ.

Сегодня в арсенале практического врача есть большое количество пробиотиков с различным составом (качественным и количественным) бактериальных ассоциаций. Учитывая тот факт, что нарушение количественного и качественного состава микробиоты часто сопровождается повышенным газообразованием для его элиминации целесообразно включать в состав пробиотических препаратов ветрогонные средства (симетикон). Симетикон – инертное поверхностно-активное вещество, которое освобождает газы из пузырьков, адсорбированных на стенке кишечника, восстанавливая естественную абсорбцию газов и их выведение благодаря перистальтике кишечника. Симетикон не имеет альтеративного действия на стенку кишечника, не разрушается бактериями и не влияет на состав микробиома кишечника. Такая комбинация представлена в препарате Гастролакт Канадской фармацевтической корпорации «Фармасайнс». Одна капсула препарата содержит 2 млрд живых лиофилизированных гомоферментативных культур: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* и симетикон в дозе 25,87 мг в 1 капсуле. Молочнокислые бактерии препарата Гастролакт, входящие в состав нормальной микробиоты человека, играют важную роль в иммуностимулирующей, витаминобразующей, детоксикационной и пищеварительной функциях организма. Антимикробная активность молочнокислых бактерий проявляется в отношении стафилококков, протей, энтеропатогенной кишечной палочки и грибов рода *Candida*. Молочнокислые бактерии снижают pH содержимого кишечника, предотвращая рост и размножение патогенной и условно патогенной микрофлоры. Лактобактерии являются барьером для проникновения из кишечника в кровь сенсibiliзирующих веществ (эндотоксинов, бактериальных и пищевых аллергенов). Есть исследования, которые доказывают роль лактобактерий и бифидобактерий в увеличении количества муцинополюжительных бокаловидных клеток, а также влиянии этих бактерий на экспрессию генов MUC2, MUC3, MUC4, отвечающих за синтез защитных факторов CO, в т.ч. и фукозы в толстом кишечнике. Таким образом, пробиотики могут способствовать секреции слизи как одного из механизмов улучшения барьерной функции кишечника и функций организма в целом [15, 16].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние комбинированного пробиотического препарата Гастролакт на микробиоту и цитопротективную функцию толстого кишечника у детей с ХДЗП.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследовано 30 детей с ХДЗП. Основная группа состояла из 20 детей, которые в течение 4 недель получали препарат Гастролакт по 1 капсуле 3 раза в день на фоне лечения основного заболевания, включающего средства с гепатопротекторным действием (урсодезоксихолевая кислота, препараты содержащие силимарин и др.). Пациенты контрольной группы (n=10) использовали только гепатопротекторы. Группы обследованных детей были сопоставимы по возрасту, полу, нозологии. Все пациенты как основной, так и контрольной группы, имели минимальную активность воспалительного процесса (уровень трансаминаз не превышал 3 нормы) без нарушения белоксинтезирующей функции печени.

Критерии исключения: наличие инфекционной диареи в течение последних 6 месяцев, прием антибактериальных и пробиотических препаратов в последние 3 месяца, иммуносупрессивная терапия.

Характеристика обследованных детей представлена в табл. 1.

У всех детей, включенных в исследование, проводилось клинико-лабораторное обследование соответственно протоколу диагностики и лечения основного заболевания, а также дополнительно до и после терапии осуществлялась оценка субъективных жалоб (проявление астено-вегетативного, диспептического и абдоминального болевых синдромов), проводилось бактериологическое исследование кала.

Для оценки состояния слизистого барьера кишечника до и после лечения определяли уровни общей фукозы и гексоз гликопротеидов в копрофильtrate. Гексозы гликопротеидов в копрофильtrate исследовали методом фотометрии белкового осаждения копрофильtrата по методу Лоури на спектрофотометре «СФ-46» и выражали в ммоль гексоз/мг белка [17]. По данным литературы нормальное значение гексоз

**Таблица 1**  
**Характеристика обследованных детей, абсолютное количество (%)**

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=10)
Пол:		
– мальчики	14 (70,0%)	5 (50,0%)
– девочки	6 (30,0%)	5 (50,0%)
возраст, годы	8 [6–10]	8,2 [6–11]
ХГС	10 (50,0%)	4 (40,0%)
ХГВ	8 (40,0%)	6 (60,0%)
криптогенный гепатит	2 (10,0%)	–

Примечания:

\* разница достоверна ( $p < 0,05$ ) между показателями пациентов обеих групп;

ХГС – хронический вирусный гепатит С;

ХГВ – хронический вирусный гепатит В.

в копрофильtrate составляет 0,4–0,5 ммоль/мг белка [18]. Фукозу исследовали методом Шараева П.Н. путем изучения оптической плотности копрофильtrата спектрофотометрическим методом при длине волн 396 и 430 нм и выражали в ммоль/мг белка. Нормальное количество фукозы в копрофильtrате составляет 2,5–3,5 ммоль/мг белка [19].

Изучение микробиома кишечника включало в себя определение его видового и количественного состава. Количественные показатели микрофлоры кишечника изучали путем посева 1 мл с каждого разведения на дифференциально-диагностические среды. Идентификацию обнаруженных микроорганизмов проводили на автоматическом микробиологическом анализаторе BD BBL Crystal.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1. Общестатистический анализ включал расчет медианы (Me) и интерквартильных интервалов (UQ–LQ). Проводилась оценка значимости различий средних в независимых выборках по критерию Манна – Уитни. Оценка значимости различий средних в рамках одной группы проведено с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Сравнение категориальных данных выполняли с использованием точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей проводилось согласно t-критерию Стьюдента.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали (табл. 2), что у большинства детей как основной, так и контрольной группы, превалировал астено-вегетативный синдром, который характеризовался преимущественно жалобами на повышенную утомляемость. Проявления диспепсического синдрома больше чем у половины обследованных характеризовались тошнотой, отрыжкой, метеоризмом; жалобы на боли в животе предъявляли также больше половины пациентов.

Следует отметить, что у пациентов основной группы после лечения Гастролактом выраженность диспепсических жалоб существенно уменьшилась. Полностью купирована тошнота у 85,0% детей ( $p < 0,05$ ),

**Таблица 2**  
**Клиническая характеристика детей до и после лечения препаратом Гастролакт, абсолютное число (%)**

Симптомы и синдромы	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Астено-вегетативный синдром</b>	<b>15 (75,0%)</b>	<b>12 (60,0%)</b>	<b>9 (90,0%)</b>	<b>8 (80,0%)</b>
Диспепсический синдром:				
– тошнота	11 (55,0%)**	3 (15,0%)*	5 (50,0%)	4 (40,0%)
– отрыжка	9 (45,0%)**	1 (5,0%)*	4 (40,0%)	3 (30,0%)
– метеоризм	14 (70,0%)**	4 (20,0%)*	7 (70,0%)	7 (70,0%)
Болевой абдоминальный синдром	15 (75,0%)**	5 (25,0%)	6 (60,0%)	6 (60,0%)

Примечания:

\* разница достоверна ( $p < 0,05$ ) между основной и контрольной группой после лечения;

\*\* разница достоверна ( $p < 0,05$ ) в основной группе до и после лечения.

отрыжка – у 95,0% ( $p < 0,05$ ), метеоризм – у 80,0% ( $p < 0,05$ ), боль в животе – у 75,0% пациентов ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе значимых изменений в состоянии обследованных не выявлено.

Результаты бактериологического исследования показали (табл. 3), что у подавляющего большинства обследованных детей до лечения имело место нарушение качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника, обусловленное снижением содержания бифидобактерий (в основной группе –  $Lg 6,12 \pm 0,12$  КОЕ/г, в контрольной –  $Lg 6,25 \pm 0,17$  КОЕ/г,  $p > 0,05$ ), лактобактерий ( $Lg 5,47 \pm 0,38$  КОЕ/г и  $Lg 5,5 \pm 0,2$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ), снижением общего количества кишечной палочки ( $Lg 6,53 \pm 0,25$  КОЕ/г и  $Lg 6,88 \pm 0,13$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ), бактероидов ( $Lg 6,56 \pm 0,23$  КОЕ/г и  $Lg 6,25 \pm 0,17$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ) и пептострептококков ( $6,5 \pm 0,29$  и  $6,8 \pm 0,42$ ). У большинства детей нарушение эубиоза кишечника характеризовалось повышением количества условно патогенных бактерий: *Staphylococcus aureus* ( $Lg 4,2 \pm 0,42$  КОЕ/г и  $Lg 4,5 \pm 0,58$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ), *Streptococcus epidermidis* ( $Lg 4,6 \pm 0,27$  КОЕ/г и  $Lg 4,67 \pm 0,41$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ), грибов рода *Candida* ( $Lg 4,29 \pm 0,31$  и  $Lg 4,67 \pm 0,41$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $Lg 7,4 \pm 1,2$  и  $Lg 6,5 \pm 0,71$  КОЕ/г соответственно,  $p > 0,05$ ), *Enterobacter cloacae* ( $Lg 7,6 \pm 1,3$  и  $Lg 7,1 \pm 1,1$  КОЕ/г соответственно,

Таблица 3

Показатели микробиоты толстого кишечника у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени до и после лечения препаратом Гастролакт, Lg КОЕ/г

Бактерии	Норма	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=10)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Bifidumbacterium</i>	$\geq 7$	$6,12 \pm 0,12$	$9,53 \pm 0,2^*$	$6,25 \pm 0,17$	$7,0 \pm 0,61$
<i>Lactobacillus</i>	$\geq 6$	$5,47 \pm 0,38$	$8,29 \pm 0,25^*$	$5,5 \pm 0,2$	$6,25 \pm 0,66$
<i>E. coli</i> ,	7–8	$6,53 \pm 0,25$	$7,76 \pm 0,14^*$	$6,88 \pm 0,13$	$7,13 \pm 0,24$
<i>E. coli</i> , с измененными функциями	$\leq 6$	$4,0 \pm 1,22$	$4,25 \pm 1,44$	$4,8 \pm 1,64$	$4,6 \pm 1,24$
<i>E. coli</i> , гемолитическая	0–5%	$7,0 \pm 1,41$	$7,0 \pm 1,43$	$3,0 \pm 1,41$	$2,5 \pm 0,71$
<i>Enterobacter cloacae</i>	4–5	$7,6 \pm 1,38$	$3,1 \pm 0,62$	$7,1 \pm 1,15$	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4–5	$7,4 \pm 1,24$	$3,0 \pm 0,18$	$6,5 \pm 0,71$	$5,5 \pm 0,71$
<i>Proteus vulgaris</i>	$\leq 3$	$6,1 \pm 1,87$	$3,4 \pm 0,81$	–	–
<i>Streptococcus saprophyticus</i>	$\leq 4$	$3,2 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,10$	$3,8 \pm 0,62$	$3,60 \pm 0,51$
<i>Streptococcus epidermidis</i>	$\leq 4$	$4,6 \pm 0,27$	$3,33 \pm 0,41^*$	$4,67 \pm 0,41$	$4,67 \pm 0,41$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 4$	$4,2 \pm 0,42$	$3,0 \pm 0,2^*$	$4,5 \pm 0,58$	$4,25 \pm 0,55$
<i>Streptococcus faecalis</i>	5–7	$5,6 \pm 0,36$	$5,87 \pm 0,09$	$5,0 \pm 0,24$	$5,3 \pm 0,67$
<i>Bacteroides spp.</i>	9–10	$6,56 \pm 0,23$	$9,25 \pm 0,15^*$	$6,25 \pm 0,17$	$7 \pm 0,61$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	9–10	$6,5 \pm 0,29$	$7,77 \pm 1,39^*$	$6,8 \pm 0,42$	$6,9 \pm 0,34$
<i>Citrobacter freundii</i>	$\leq 4$	$5,7 \pm 0,74$	–	$7,0 \pm 1,32$	$7,1 \pm 1,44$
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8–9	$7,4 \pm 1,9$	$8,2 \pm 1,74$	$7,0 \pm 1,41$	$6,5 \pm 2,12$
Грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 4$	$4,29 \pm 0,31$	$3,5 \pm 0,58$	$4,67 \pm 0,41$	$5,6 \pm 0,23$

Примечание:

\*  $p < 0,05$  – разница достоверна в основной группе до лечения и после лечения.

$p > 0,05$ ). Ассоциации нескольких видов микроорганизмов в различных комбинациях имели 45,0% пациентов основной группы и 40% детей контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

По результатам нашего исследования препарат Гастролакт существенно улучшает количественное и качественное состояние микробиоты толстого кишечника у детей с хроническими заболеваниями печени. Так, в основной группе после проведенного месячного курса лечения Гастролактом выявлена достоверная разница в приросте *Bifidumbacterium* ( $p < 0,05$ ), *Lactobacillus* ( $p < 0,05$ ). У 60,0% детей основной группы количество бифидобактерий и лактобактерий достигло нормальных показателей. Также следует отметить увеличение общего числа кишечной палочки после применения Гастролакта ( $p < 0,05$ ), бактероидов ( $p < 0,05$ ) и пептострептококков ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у 80,0% пациентов основной группы нормализовалось количество кишечной палочки, снизилось до предельно допустимых значений количество условно-патогенной микробиоты. Также выявлено достоверное снижение количества *Staphylococcus aureus* ( $p < 0,05$ ), *Streptococcus epidermidis* ( $p < 0,05$ ), отмечена тенденция к снижению количества грибов рода *Candida* ( $p > 0,05$ ).

Нарушение состава кишечной микробиоты приводит к нарушению состояния слизистого барьера кишечника и его цитопротективного потенциала, а также может оказывать негативное влияние на течение основного заболевания. Это связано с тем, что нарушение защитного барьера СО кишечника является одним из основных патогенетических механизмов развития эндогенной интоксикации и бактериальной транслокации, которые стимулируют прогрессирование фиброза печени у пациентов с ХДЗП. Маркеры цитопротективной функции толстого кишечника – фукозо- и гексозогликопротеиды непосредственно входят в состав мукоцилиарного барьера и способствуют стойкости СО к действию кишечных ферментов, изменению pH, бактериальным и пищевым токсинам.

Определение в копрофильтратах обследованных детей уровня общей фукозы (ОФ) и гексозогликопротеидов (ГАГ) (табл. 4) показало, что как в основной, так и в контрольной группе пациентов, до начала лечения средние показатели уровня гексозогликопротеидов и общей фукозы были в пределах нормы и не имели статистической разницы между группами ( $p > 0,05$ ). После лечения в основной группе детей, получавших препарат Гастролакт отмечено достоверное повышение уровня свободной фукозы в копрофильtrate в сравнении с показателями до лечения.

**Таблица 4**  
**Показатели содержания общей фукозы и гексозогликопротеидов в копрофильтратах до и после лечения препаратом Гастролакт, Me (UQ-LQ)**

Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ГАГ ммоль/белка	0,55 [0,44–0,87]	0,49 [0,34–0,76]	0,57 [0,45–0,97]	0,56 [0,38–0,87]
ОФ, мкмоль/белка	2,55 [2,1–3,45]	4,16* [3,25–4,64]	3,12 [2,6–3,89]	3,46 [3,36–3,92]

Примечание:

\*  $p < 0,05$  – разница достоверна в основной группе до лечения и после лечения.

В группе контроля существенных изменений в уровне свободной фукозы за период наблюдения не выявлено. Уровень гексозогликопротеидов в основной несколько снизился ( $p > 0,05$ ), в группе контроля остался практически без изменений.

Таким образом, применение Гастролакта способствует повышению уровня фукозы в копрофильtrate у детей с хроническими заболеваниями печени. Это может быть обусловлено как прямым влиянием живых лиофилизированных культур *Lactobacillus* на экспрессию генов, участвующих в синтезе фукозы [20–22], так и нормализацией микробиоты кишечника и уменьшением механического воздействия повышенного газообразования на стенку кишечника, что приводит к улучшению кровоснабжения стенки толстого кишечника и тем самым, способствует восстановлению цитопротективной функции слизистого барьера.

Терапия ХДЗП является сложной комбинацией препаратов, действие которых должно быть направлено на разные звенья патогенеза этих заболеваний. Учитывая важность нормализации микробного баланса и цитопротективной функции толстого кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включение комбинированного препарата Гастролакт в их комплексное лечение может не только существенно улучшить качество жизни пациентов, но и, с нашей точки зрения, уменьшить риск прогрессирования фиброза в печени. Это дает основание рекомендовать его применение в клинической практике в комплексном лечении детей с ХДЗП.

## ■ ВЫВОДЫ

1. ХДЗП, протекающие без нарушения ее синтетической функции, сопровождаются нарушением микробиома кишечника за счет снижения лакто- и бифидофлоры, бактериоидов и повышения количества условно-патогенной микрофлоры, что клинически проявляется диспепсическим и абдоминальным болевым синдромом.
2. Применение препарата Гастролакт у детей с ХДЗП приводит к достоверному улучшению количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, повышению цитопротективного барьера СО толстого кишечника за счет увеличения продукции фукозы.
3. Рекомендуется использование комбинированного пробиотика Гастролакт для уменьшения бактериальной транслокации в толстом кишечнике и снижения риска прогрессирования хронического заболевания печени у детей с такими проблемами.

Образцы для исследования предоставлены Канадской фармацевтической Корпорацией «Фармасайнс Инк».

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Clemente MG1, Schwarz K. (2011) Hepatitis: general principles. *Pediatr Rev.*, Aug;32(8):333–40. doi: 10.1542/pir.32-8-333.
2. SCHadrin O.G., Mukvich O.M. (2008) Algoritm mikroekologichnoï korektsii osnovnih- biotopiv ditei pershogo roku zhittya [The algorithm mrcrocklin corrects key - biotopes ditei the first year of life]. *Zdorov'e rebenka*, vol. 3 (12), pp. 50–52.

3. Y. Kang, Y. Cai. (2017) Gut microbiota and hepatitis-B-virus-induced chronic liver disease: implications for faecal microbiota transplantation therapy. August, vol. 96, issue 4, pp. 342–348.
4. Mukvich O.M. (2006) Porushennya tsitoprotektivnogo bar'eru kishechnika u ditei z disfunktsiyami kishechniku ta osoblivosti ih korektsii [Violation cytoprotective Barro bowel in dtei with disfunktsii the intestine and especially their corects]. Proceedings of the *Funktsional'ni rozladi travlennya u ditei*. K., pp. 28–29.
5. Xuyun He, Guang Ji. (2016) Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. Insightsofmechsniemandaplicationofmetabolomics. *International Journal of molecular sciences*, 17, 300.
6. Loranskaya I.D., Boldireva M.N., Lavrent'eva O.A. (2013) Sostav mukoznoi mikroflori zheludochno-kishechnogo trakta pri sindrome razdrzhennogo kishechnika [The composition of mukosei, mikroflora of the gastrointestinal tract in the irritable bowel syndrome]. *Gastroenterologiya*, vol. 3, pp. 19–22.
7. Shigenobu Kishinoa, Michiki Takeuchia. (2013) Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Oct 29; 110(44): 17808–17813.
8. Joyce SA1, Gahan CG. (2014) The gut microbiota and the metabolic health of the host. *Curr Opin Gastroenterol.*, Mar;30(2):120–7.
9. Anthony P. Corfield, Daniel Carroll, Neil Myerscough, Christopher S.J. Probert. (2001) Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. *Frontiers in Bioscience*, vol. 6, d1321–1357, October 1.
10. Cherenkov D.A. (2010) Fukoza: biologicheskaya rol', puti polucheniya i perspektivi primeneniya [Fukoza: biological role, ways of receiving and the progress and prospects of application]. *Biotehnologiya*, vol. 6, pp. 63–71.
11. Schneider M, Al-Shareffi E, Haltiwanger RS. (2017) Biological functions of fucose in mammals. *Glycobiology*. Jul 1;27(7):601–618. doi: 10.1093/glycob/cwx034.
12. Sperandio B, Fischer N, Sansonetti PJ. (2015) Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies. *Semin Immunol.*, Mar;27(2):111–8. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.011. Epub 2015 May 1.
13. Gubskaya E.YU., Taran A.I., Rodionova I.O., Lavrenchuk I.O., Sitnikov A.S. (2016) Kishechnaya mikrobiota i funktsional'nie rasstroistva kishechnika, soprovozhdayuschiesya meteorizmom. Primenenie preparata «Gastrolakt» v kompleksnom lechenii zabelevanii, soprovozhdayuschihsys meteorizmom [Intestinal microbiota and functional bowel disorders, accompanied by flatulence. The use of the drug «Gastrolith» in complex treatment of the disease, accompanied by flatulence]. *Ukrains'kii terpevtichnii zhurnal*, vol. 3, pp. 75–81.
14. Sharara A.I., Aoun E., Abdul-Baki H., Mounzer R. (2006) A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am. J. Gastroenterology*, vol. 101, pp. 326–328.
15. Seo A.Y., Kim N., Oh D.H. (2013) Abdominal Bloating:mPathophysiology and treatment. *J. Neurogastr.*, vol. 19, pp. 433–453.
16. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. (2003) Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*, 52: 827–833.
17. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. (2010) Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol.*, 5: 119–144.
18. Pokrovskii A.A. (1969) *Biohimicheskie metodi issledovaniya v klinike* [Biochemical methods of examination in clinic]. M: Meditsina.
19. Fillipinskii G.K., Klimov L.YA. (1995) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics], vol. 1, pp. 20–21.
20. SHaraev P.N. (1997) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, vol. 3, pp. 17–18.
21. Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C., Fontana L., Gil A. (2014) Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J Gastroenterol.*, Nov 14; 20(42): 15632–15649. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15632
22. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. (2003) Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillusstrains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*, Jun; 52(6): 827–833.
23. Maxwell L. Van Tassel1, Michael J. (2011) Miller1, Lactobacillus Adhesion to Mucus 2. *Nutrients.*, May; 3(5): 613–636.