

Функциональный запор у детей и пробиотики

И.Н. Захарова, И.В. Бережная[✉], В.Д. Чурилова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Функциональный запор (ФЗ) является широко распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Симптомы ФЗ сохраняются во взрослом возрасте в 25% случаев. Данная патология не только является сложной медицинской проблемой, но и ассоциирована с финансово-экономическим неблагополучием. Первоначально ФЗ рассматривался как нарушение моторной функции кишечника без органической и метаболической патологии. Патобиологические механизмы развития ФЗ включают стресс, особенности питания, недостаточный питьевой режим, пищевую аллергию, дисбиоз, что определяет необходимость комплексной и длительной терапии. Однако отмечается, что только 37% пациентов соблюдают рекомендации лечащего врача в полном объеме, что говорит о низкой приверженности лечению. Современные исследования доказывают, что моторные нарушения связаны со сложными механизмами взаимодействия микробиоты кишечника (МК) и низкоактивным воспалением. Пробиотики рассматриваются в качестве одной из ключевых стратегий восстановления кишечной функции. Эффективность пробиотических препаратов основана на их способности нормализовать состав МК, а также корректировать pH толстой кишки, улучшая моторику ЖКТ и тем самым уменьшая симптомы ФЗ. Исследователи сходятся во мнении о том, что МК – сложная биологическая система, которая играет центральную роль в развивающемся организме, являясь основополагающей частью двунаправленных функциональных осей. Основная роль в регуляции функционирования МК отводится взаимодействию между микробными группами, формирующим метаболический потенциал. Пробиотик *Lactocaseibacillus paracasei* DG (LPDG) обладает уникальной способностью регулировать состав микробной колонизации ЖКТ, что реализуется посредством влияния на метаболическую активность МК. В исследованиях доказана способность LPDG поддерживать колонизационную резистентность, тем самым предотвращая развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, также описан иммунотропный эффект, что позволяет использовать пробиотический препарат в качестве патогенетически обоснованного способа лечения ФЗ.

Ключевые слова: функциональный запор, дети, лечение, пробиотики, микробиота кишечника, ось «кишечник – мозг»

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Чурилова В.Д. Функциональный запор у детей и пробиотики. Педиатрия. Consilium Medicum. 2024;4:396–403. DOI: 10.26442/26586630.2024.4.203100

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Functional constipation in children and probiotics: A review

Irina N. Zakharova, Irina V. Berezhnaya[✉], Viktoria D. Churilova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Functional constipation (FC) is a common gastrointestinal (GI) disorder in children. In 25% of patients, symptoms persist into adulthood. This condition is not only a complex medical problem but is also associated with financial and economic distress. Initially, FC was considered an intestinal motility dysfunction without structural and metabolic disorders. Pathophysiological mechanisms of FC development include stress, nutritional characteristics, insufficient fluid intake, food allergy, and dysbiosis, which determines the need for complex and long-term therapy. However, only 37% of patients fully comply with the recommendations of the attending physician, which indicates low adherence to treatment. Recent studies prove that motor disorders are associated with complex mechanisms of interaction of the gut microbiota (GM) and low-grade inflammation. Probiotics are seen as a key strategy to eliminate intestinal dysfunction. The effectiveness of probiotics is based on their ability to normalize the GM composition, as well as to correct the pH of the colon, improving the GI motility and thereby reducing the FC symptoms. The researchers agree that GM is a complex biological system that plays a central role in a developing organism, being a fundamental part of bidirectional functional axes. The main role in regulating the functioning of GM is given to the interaction between microbial groups, which forms the metabolic potential. The probiotic *Lactocaseibacillus paracasei* DG (LPDG) has a unique ability to regulate the composition of microbial GI colonization through modulation of GM metabolic activity. Studies showed the ability of LPDG to maintain colonization resistance, thereby preventing the development of epithelial permeability syndrome and an immunotropic effect, supporting the use of this probiotic as a pathogenetically based method of treating FC.

Keywords: functional constipation, children, treatment, probiotics, intestinal microbiota, gut–brain axis

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Churilova VD. Functional constipation in children and probiotics: A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2024;4:396–403. DOI: 10.26442/26586630.2024.4.203100

Введение

Первое упоминание о запоре найдено в древнеегипетском медицинском трактате Папируса Эберса, датированном XVI в. до н. э., в котором запор описан как состояние, когда «слизистые вещества не могут выйти наружу». В дальнейшем определение данного патологического состояния менялось по мере накопления знаний о ведущих звеньях патогенеза. В работах Гиппократ (III в. до н. э.) запор определяется как «недостаточное очищение» организма [1]. Авиценна в «Каноне врачебной науки» впервые указыва-

ет анатомическую локализацию патологического процесса, трактуя запор как заболевание толстой кишки (ТК). В начале XVI в. Парацельс, определяя понятие «запор», делает акцент на этиологии недуга, указывая на шлаки, ядовитые вещества и «внутренние закупорки» [2]. В период расцвета медицины в XIX в. ведущим звеном патогенеза запора считалась атония кишечника вследствие влияния внешних модифицируемых факторов, таких как образ жизни и диета. В начале XX в. в определении запора фигурирует уменьшение частоты дефекаций и необходимость применения сла-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бережная Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ

Чурилова Виктория Дмитриевна – аспирант каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Irina V. Berezhnaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2847-6268

Irina N. Zakharova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-4200-4598

Viktoria D. Churilova – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

бительных, очистительных и других мероприятий. В 1929 г. Г. Эванс наиболее полно охарактеризовал понятие «запор», заключая в нем основные современные дефиниции. Этот исследователь подчеркивает полиэтиологичность процесса, разнообразие клинических симптомов, интерпретируя субъективные ощущения пациента [3].

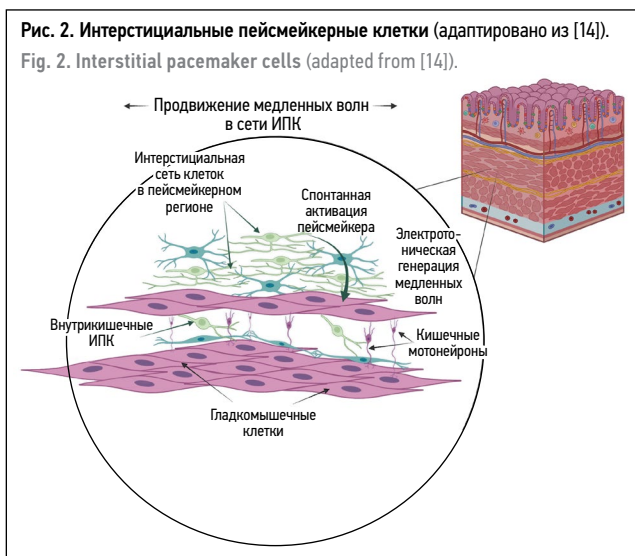
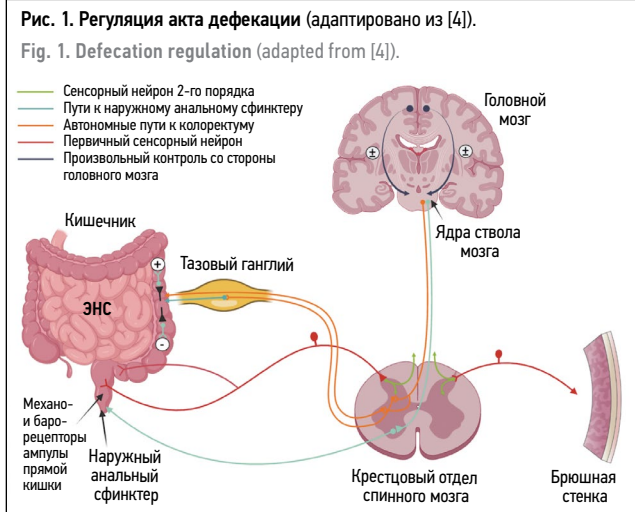
В 2016 г. опубликованы Римские критерии IV, которые являются апогеем эволюции определения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и составляют основу современного подхода к диагностике функционального запора (ФЗ) у детей. Распространенность ФЗ высокая во всем мире, однако общепопуляционной статистики нет. В локальных исследованиях частота ФЗ у детей достигает от 1–3 до 14,4–39% в разных возрастных периодах при постановке диагноза в соответствии с Римскими критериями IV [4]. В исследовании профессора С.И. Эрде (2019 г.) в Центральном, Северном и Южном федеральных округах РФ проведено анкетирование 1216 детей или их родителей, частота ФЗ составила 46–56% у детей от 1 года до 18 лет [5].

По данным литературы, частота запоров варьирует в зависимости от географического положения, пищевых привычек, туалетных навыков и, возможно, травмирующих событий в жизни ребенка [4, 6]. В исследованиях показано, что ФЗ является причиной 25% визитов к детскому гастроэнтерологу и 3% общих педиатрических визитов [7]. До 84% детей с ФЗ страдают от недержания кала, и более 1/3 детей имеют поведенческие проблемы из-за запоров. Симптомы ФЗ сохраняются во взрослом возрасте в 25% случаев [8, 9]. Представленные факты определяют необходимость ранней диагностики и эффективного этиопатогенетического лечения.

Акт дефекации представляет собой сложнорефлекторный процесс, являющийся результатом синергии вегетативной (ВНС) и центральной нервной систем (ЦНС), групп мышц, контролирующих анальный сфинктер и тазовое дно (рис. 1). Патологические состояния, рассматриваемые в рамках изучения детской нейрогастроэнтерологии, широко распространены, связаны с нарушением двигательной и сенсорной функции ЖКТ, включая дисфункциональные взаимодействия между энтеральной нервной системой (ЭНС), ЦНС и микробиотой кишечника (МК) [10].

В свою очередь, патофизиологические механизмы развития ФЗ многогранны и представляют собой сложное взаимодействие ряда факторов, таких как дисбиоз кишечника, снижение моторики ТК, аноректальные дисфункции, поведение задержки стула, психологические проблемы, генетическая предрасположенность, диета и снижение физической активности [4].

Рядом авторов в качестве этиологического фактора возникновения ФЗ рассматривается изменение свойств интерстициальных клеток Кахала (син. интерстициальные пейсмейкерные клетки – ИПК) [11]. ИПК представляют собой веретеновидные клетки (рис. 2), формирующие контакты с гладкомышечными и нервными клетками и образующие специфическую трехмерную сеть [12]. Обладая спонтанной электрической (пейсмейкерной) активностью, они задают частоту медленных волн электрического потенциала, осуществляют сокращение гладкомышечных клеток, активируют и координируют фазные сокращения ЖКТ. В исследованиях показано, что у больных, страдающих запорами с замедленным транзитом,



отмечается закономерное уменьшение количества, изменение морфологии и нарушение функций ИПК ТК [6, 13].

Говоря о патогенетических звеньях ФЗ, необходимо понимание роли ЭНС в сложном процессе нейромодуляции ЖКТ. ЭНС, являясь одним из отделов ВНС, часто именуется «вторым мозгом» и представляет собой обширную нейронную сеть, регулирующую функции кишечника. ЭНС находится под влиянием МК посредством нейромедиаторов и тесно связана с диффузной эндокринной системой [15]. Исследователи предоставляют доказательства того, что при ФЗ отмечаются аномалии кишечной нервной системы, не очевидные при обычном гистологическом исследовании. Происходит уменьшение количества или полное отсутствие энтеральных глиальных клеток, что позволяет рассматривать запор как форму энтеральной нейроглиопатии [16]. Многочисленные исследования также подтверждают наличие аномалии ЭНС у пациентов, страдающих запором с медленным транзитом. Патологические изменения включают уменьшение количества нейронов, ультраструктурные изменения и нарушение работы нейротрансмиттеров [17–19].

Ось «кишечник – мозг»

Изучение взаимосвязи микробиома человека с ЦНС является перспективным направлением современной ме-

дицины. Учение берет начало в XVIII в., когда Поль-Жозеф Бартез с последователями создал концепцию *principe vitale* (жизненного принципа), представляющего собой силу, которая обуславливает функции органов и систем [20]. Тогда же предполагалось, что ЖКТ содержит большее количество «жизненных принципов», а желудок представлялся исследователями как центр, управляющий посредством «внутреннего жизненного чувства» основными процессами жизнедеятельности. В дальнейшем данные суждения легли в основу виталистической теории Мари Франсуа Ксавье Биша, в которой подчеркивалась важность гармонии между ЖКТ и нервной системой [21].

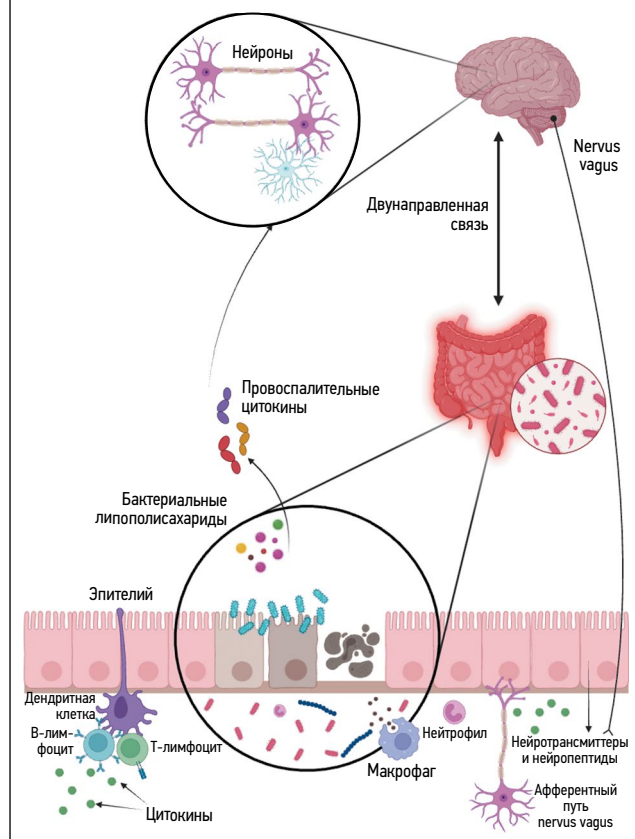
В IX в. ученые установили влияние пищеварения на эмоционально-поведенческую сферу, наблюдая за тем, как погрешности в диете пагубно воздействуют на организм и приводят к негативным эмоциям, а отрицательные черты характера рассматривались в качестве проявлений телесных заболеваний [22]. В 1795 г. Роберт Уайтт создал концепцию о «нервной симпатии», в которой главенствующая роль отводилась желудку, называемому «большой брюшной мозг», «сенсориум органической жизни», «большой нервный центр» [20]. В дальнейшем в связи с индустриализацией и урбанизацией нарушения ЖКТ стали самой распространенной проблемой в Европе, что потребовало от врачей того времени проведения медико-социальной работы с населением. В XIX в. была создана теория «аутоинтоксикации». Считалось, что при несвоевременном выведении токсины, вырабатываемые бактериями ТК во время пищеварения, могут привести к системному отравлению, воздействуя на ЦНС. В середине XIX в. ученые сместили фокус внимания на микробную колонизацию ЖКТ. Существовала полемика относительно патогенности *Sarcina ventriculi*, обнаруженной в 1842 г. Джоном Гудсиром. Важнейшим открытием стала выполненная Теодором Эшерихом детекция *Escherichia coli*. Эти открытия положили начало изучению МК.

Начало XX в. связано с дальнейшим развитием микробиологии и именем великого ученого Ильи Ильича Мечникова, который доказал благоприятное влияние бактерий *Lactobacillus* spp. на МК. Это открытие способствовало производству первого предшественника современных пробиотиков – лактобациллиновых таблеток. В дальнейшем благодаря инициативе изучения человеческого микробиома в рамках Human Microbiome Project получили распространение новые методы идентификации микроорганизмов, в первую очередь омиксные технологии [23]. Исторические вехи развития медицины в сфере изучения микробиома легли в основу современных дефиниций понимания оси «кишечник – мозг».

Ось «кишечник – мозг» представляет собой сложную двустороннюю коммуникационную связь между кишечником и ЦНС, организованную через сеть нейронов, нейротрансмиттеров, гормонов и иммунных медиаторов [12]. ЦНС через афферентные волокна блуждающего нерва влияет на двигательные, сенсорные и секреторные функции ЖКТ. Обратная связь реализуется посредством эфферентных волокон блуждающего нерва, через микробные биоактивные метаболиты, которые могут функционировать как нейротрансмиттеры в данной системе. Нарушение моторики, длительный транзит каловых масс, истощение муцинового слоя и дисбиоз приводят к нарушению межклеточных контактов и повышенной кишечной проницаемости.

Рис. 3. Графическая иллюстрация оси «кишечник – мозг» (адаптировано из [25]).

Fig. 3. Graphical illustration of the gut-brain axis (adapted from [25]).



В мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, постулируется следующее: нарушение кишечного эпителиального барьера (КЭБ) представляет собой универсальный механизм, обуславливающий развитие низкоуровневого воспаления в кишечной стенке; для обеспечения барьерной функции кишечника критически важным является состояние МК [24]. В свою очередь, микробиом кишечника представляет собой динамически видоизменяющуюся биологическую систему, функционирование которой является результатом множественных взаимодействий между микробными группами. Нарушение этих взаимодействий проявляется развитием дисбиотического состояния, являющегося триггером различных патологических процессов, включая метаболическую дисрегуляцию и нервно-психические расстройства.

Нейроразвитие и формирование таксономического состава ЖКТ в растущем организме происходит параллельно. Один из факторов, определяющих траекторию нейрогенеза, – МК, поскольку дисбиотическое состояние может привести к изменению метаболического потенциала, тем самым влияя на коммуникацию энтеральных нервов ЦНС, иммунную функцию мозга, воспаление ЦНС, а также функцию и целостность гематоэнцефалического барьера.

Метаболическая активность (потенциал) является отражением функциональной активности микробного сообщества. В многочисленных исследованиях доказана способность микроорганизмов продуцировать нейрoактивные молекулы, которые напрямую связывают кишечник и ЦНС (рис. 3) [25]. Изменения в МК могут модулиро-

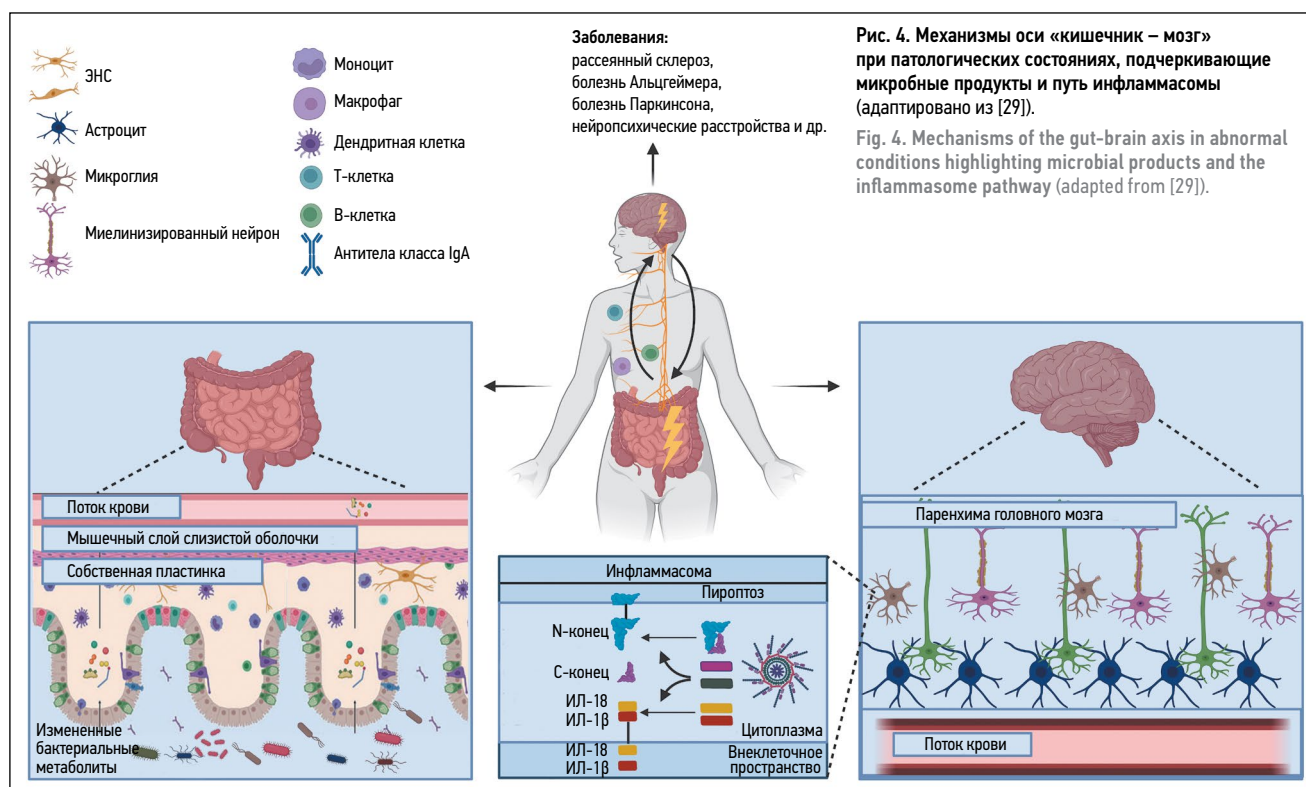


Рис. 4. Механизмы оси «кишечник – мозг» при патологических состояниях, подчеркивающие микробные продукты и путь инфламماسомы (адаптировано из [29]).

Fig. 4. Mechanisms of the gut-brain axis in abnormal conditions highlighting microbial products and the inflammasome pathway (adapted from [29]).

вать периферическую нервную систему и ЦНС, влияя на стимуляцию мозга и когнитивные функции через различные сигнальные пути [26].

Бактерии, относящиеся к таким таксонам, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* и *Streptococcus*, образуют медиаторы – ацетилхолин, глутамат, γ -аминомасляную кислоту, дофамин, серотонин, тем самым влияя на сигнализацию оси «кишечник – мозг». Предполагается, что механизмы, с помощью которых реализуется данная связь, включают прямое участие микроорганизмов в синтезе метаболитов, влияние бактерий на ферменты, катализирующие метаболические реакции или воздействие на транспортеры определенных нейротрансмиттеров. МК также может изменять экспрессию определенных подтипов рецепторов в ЭНС, таких как рецепторы серотонина, или 5-гидрокситриптамина – 5-НТ₃ и 5-НТ₄, а затем активировать ВНС, тем самым влияя на уровни нейромедиаторов в мозге [26]. Способность серотонина контролировать моторику кишечника, висцеральную чувствительность и кишечную секрецию через рецепторы 5-НТ₄ лежит в основе применения агонистов рецепторов 5-НТ₄ в качестве альтернативных методов лечения ФЗ.

Обсуждаются механизмы, посредством которых осуществляется влияние иммунной системы на реализацию оси «кишечник – мозг». Доказано, что МК имеет решающее значение в регуляции развития и функционирования периферической иммунной системы [27]. Связь МК с иммунной системой реализуется благодаря циркулирующим цитокинам, поскольку они транспортируются непосредственно через гематоэнцефалический барьер. В исследованиях показано, что ряд нейротрансмиттеров и метаболитов микроорганизмов, таких как желчные кислоты, аминокислоты и короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), модулируют пути иммунной системы, оказывая влияние на поведение, память, обучение [28].

Инфламмасомный путь, по мнению ряда авторов, можно рассматривать в качестве инструмента коммуникации между микробиомом и ЦНС (рис. 4). Инфламмасома представляет собой мультимолекулярный цитоплазматический комплекс, являющийся плацдармом для активации каспаз, процессирующих важнейшие провоспалительные цитокины в биологически активные формы (интерлейкины – ИЛ-1 β и ИЛ-18) [29]. Активированные цитокины запускают воспалительные реакции против молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением или патогенами. Несколько типов инфламмасом, например нуклеотидсвязывающий домен, богатый лейцином повтор – nucleotide-binding domain, leucine rich repeat (NLR): NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP12, NLRC4, взаимодействуют с МК для поддержания гомеостаза кишечника [30]. Данная связь является двунаправленной – нарушенная активность инфламмасом инициирует патологические процессы в органах ЖКТ, а дисбиоз модулирует активность инфламмасом посредством микробных продуктов (липополисахаридов, КЖК, желчных кислот), тем самым определяя интенсивность воспалительного ответа.

Таким образом, МК играет ключевую роль в развитии и прогрессировании функциональных расстройств ЖКТ, включая запоры [31]. Справедливо дисбиоз кишечника рассматривается в качестве патогенетического звена ФЗ [32].

Пробиотики как стратегия этиопатогенетической терапии ФЗ

Патофизиологические механизмы развития ФЗ многофакторны, что определяет необходимость комплексной терапии. Доказано, что модификация образа жизни, изменение пищевых привычек с достаточным потреблением клетчатки и жидкости, а также проведение туалетного тре-

нинга являются неотъемлемыми компонентами успешного лечения ФЗ у детей. Препаратами выбора при лечении детей с ФЗ являются слабительные препараты на основе полиэтиленгликоля как в качестве средств для устранения запора, так и для поддерживающей терапии. В качестве альтернативных методов фармакологического лечения доступны осмотические слабительные, стимулирующие слабительные, смазки и клизмы. Отмечается, что только 37% пациентов, получающих комплексную терапию, соблюдают рекомендации лечащего врача в полном объеме, что говорит о низкой приверженности лечению. Факторами, влияющими на комплаенс, являются удобство терапии, удовлетворенность результатом и эмоциональная составляющая [6]. Именно поэтому проводится поиск новых методов лечения ФЗ у детей. Перспективным подходом к терапии становится применение пробиотиков, синбиотиков, агонистов рецепторов 5-НТ₄, активаторов хлоридных каналов, а также растительных лекарственных средств.

Все большее внимание уделяется методам лечения, основанным на микробиологических вмешательствах, особенно с помощью пробиотиков. Последние как факторы микробной терапии обладают мощным потенциалом по модулированию микробного состава кишечника. Преимуществом применения пробиотиков является их таргетность воздействия за счет регуляции физиологических механизмов взаимодействия систем организма с МК. К пробиотикам предъявляются следующие требования: идентификация, доказанная безопасность, устойчивость в условиях ЖКТ, доказанная метаболическая и микробиологическая активность, положительные иммунотропные эффекты [33].

Согласно данным систематических обзоров, наиболее часто применяются пробиотические штаммы, представленные *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. Широко изучаются пробиотические свойства бактерий, принадлежащих роду *Lactobacillus*, к которому относятся *L. casei*, *L. paracasei* и *L. rhamnosus* – грамположительные микроорганизмы, факультативные гетероферментативные лактобактерии. Особый интерес для исследователей представляет штамм *L. paracasei* DG, коммерчески известный как *L. casei* DG (Энтеролакис), в научной литературе имеет еще несколько синонимов – *L. paracasei* CNCM I-1572, *L. casei* DG, *L. paracasei* DG (LPDG). Отличия в названиях одного и того же штамма объясняются действующей на момент публикации таксономической классификацией. В исследованиях доказано соответствие LPDG основным критериям, необходимым к соблюдению при назначении пробиотиков: штамм устойчив к пищеварительным сокам, гидролитическим ферментам и желчным кислотам, обнаружение штамма в составе кишечного микробиома здоровых людей обеспечивает безопасность приема, также применение LPDG не приводит к лекарственной устойчивости, поскольку штамм не имеет и не передает гены антибиотикорезистентности [34]. Благодаря тому, что LPDG обнаруживается в фекалиях здоровых людей, т.е. составляет нормофлору кишечника, данный штамм обеспечивает более длительную кишечную колонизацию. В исследованиях показано, что пробиотик сохраняется в кишечнике пациентов до 1 нед после прекращения его введения [35, 36].

Современная наука обладает большим количеством клинических исследований, посвященных эффективности *L. paracasei* при различных заболеваниях, таких как син-

дром раздраженного кишечника (СРК), дивертикулярная болезнь, инфекция *H. pylori*, ожирение, некротизирующий энтероколит, хронический эндометрит, острые кишечные инфекции [37]. Уникальность данного штамма обусловлена выявленным экзополисахаридом (ЭПС) b, который обеспечивает иммуномодулирующее действие, инициируя или ингибируя противовоспалительное действие воздействием на эпителиальные клетки ЖКТ, а также на иммунокомпетентные клетки. Результаты исследований подтверждают факт того, что ЭПС b способен стимулировать экспрессию генов фактора некроза опухоли α , ИЛ-6, ИЛ-8, хемокинового (мотива С-С) лиганда 20 [33]. Исключительные свойства LPDG обусловлены следующими эффектами: штамм не только формирует бактериальное сообщество, но и обладает свойством регулировать состав и численность естественных лакто- и бифидобактерий пациента, определяет метаболическую активность нормофлоры кишечника. Пробиотик способен изменять концентрацию КЖК, взаимодействуя с представителями порядка бактерий *Clostridiales*, также описана функция модуляции концентрации бутирата по механизму обратной отрицательной связи. Существуют исследования, доказывающие способность LPDG повышать биодоступность витамина D, определяя целесообразность применения данного пробиотика у детей с риском дефицита данного биологически активного вещества [38].

Как известно, целостность КЭБ нарушается под действием различных факторов, в том числе влияют продукты перекисного окисления липидов (например, оксистеролы), что ведет к развитию низкоуровневого воспаления в кишечной стенке. В последнее десятилетие пробиотические лактобактерии стали изучаться как средство для улучшения здоровья кишечника благодаря имеющимся антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. В исследованиях показана способность пробиотического штамма LPDG уменьшать проницаемость монослоя энтероцитоподобных клеток и потерю белков плотных контактов, что предотвращало поступление антигенов в субэпителиальное пространство и развитие воспаления [39].

Эффективность LPDG в лечении запоров подтверждается исследованием, проведенным в 2021 г., в ходе которого сравнивался клинический ответ пациентов, страдающих СРК с запорами, на комбинированную и однокомпонентную терапию. Установлено, что комбинированная терапия, включающая спазмолитик и LPDG, способствовала ремиссии в 92,3% случаев, в то время как в группе пациентов, принимавших только спазмолитик, клиническая ремиссия зафиксирована в 52,6% случаев [40]. Таким образом, имеются убедительные доказательства наличия у LPDG позитивных эффектов в виде модуляции нормофлоры кишечника, поддержания целостности КЭБ, иммунотропного действия, что позволяет рассматривать данный пробиотик в качестве одного из методов патогенетической терапии у детей, страдающих ФЗ.

Заключение

Возникновение ФЗ имеет полиэтиологическую природу. Появляются новые научные данные, раскрывающие суть патогенеза ФЗ у детей. В качестве основных звеньев патогенетического процесса при запорах рассматриваются нарушения взаимодействия в оси «кишечник – мозг», реализующейся посредством метаболического и микробио-

логического потенциала микробиома кишечника. Требуются исследования, направленные на выявление точных механизмов, лежащих в основе про- и противовоспалительных реакций, иммунологических изменений, вызываемых микроорганизмами. Однако абсолютно доказано, что терапия при ФЗ должна быть комплексной и включать немедикаментозные и фармакологические методы. Применение пробиотиков при ФЗ является патогенетически обоснованным, поскольку они обладают мощным потенциалом по модулированию микробного состава кишечника. Современный пробиотик *Lacticaseibacillus paracasei* DG выполняет функцию «дирижера» микробиоценоза ЖКТ, регулируя метаболическую активность нормофлоры кишечника, реализуя иммунотропные эффекты благодаря продукции ЭПС, поддерживая целостность КЭБ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Гиппократ. Этика и общая медицина. Пер. с древнегреч. В.И. Рудневой под ред. С.Ю. Трохачева. СПб.: Азбука, 2001; с. 10-5 [Gippokrat. Etika i obshchaya meditsina. Per. s drevnegrech. VI Rudnevoi pod red. Slu Trokhacheva. Saint Petersburg: Azbuka, 2001; p. 10-5 (in Russian)].
- Гартман Ф. Жизнь Парацельса и сущность его учения. М.: Новый Акрополь, 1997 [Gartman F. Zhizn' Paratsel'sa i sushchnost' ego ucheniia. Moscow: Novyi Akropol', 1997 (in Russian)].
- Evans G. Constipation: Its nature and diagnosis. *Br Med J*. 1929;2(3596):1044-8. PMID:20775117
- Tran DL, Sintusek P. Functional constipation in children: What physicians should know. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1261-88. DOI:10.3748/wjg.v29.i8.1261
- Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Антишин А.С. Эпизодические и хронические запоры у детей: пошаговый подход к терапии в рамках IV Римских критериев. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;1:71-6 [Erdes SI, Matsukatova BO, Antishin AS. Episodic and chronic constipation in children: a step-by-step therapy approach within the framework of the Rome IV Criteria. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;1:71-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2019.1.190223
- Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al.; Functional Constipation Guidelines Working Group. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13762. DOI:10.1111/nmo.13762
- Benninga MA, Voskuil WP, Taminau JA. Childhood constipation: Is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(5):448-64. DOI:10.1097/00005176-200411000-00002
- Diaz S, Bittar K, Hashmi MF, Mendez MD. Constipation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID:30020663
- Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: Clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics*. 2010;126(1):e156e62. DOI:10.1542/peds.2009-1009
- Tiwari P, Dwivedi R, Bansal M, et al. Role of gut microbiota in neurological disorders and its therapeutic significance. *J Clin Med*. 2023;12(4):1650. DOI:10.3390/jcm12041650
- Низяева Н.В., Марей М.В., Сухих Г.Т., Щёголев А.И. Интерстициальные пейсмекерные клетки. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(7-8):17-24 [Nizyaeva NV, Marei MV, Sukhikh GT, Shchegolev AI. Interstitial pacemaker cells. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(7-8):17-24 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v69i7-8.1105
- Zeng XL, Zhu LJ, Yang XD. Exploration of the complex origins of primary constipation. *World J Clin Cases*. 2024;12(24):5476-82. DOI:10.12998/wjcc.v12.i24.5476
- Wang YB, Ling J, Zhang WZ, et al. Effect of bisacodyl on rats with slow transit constipation. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e7372. DOI:10.1590/1414-431x20187372
- Пасечников В.Д. Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2003;2:24-30 [Pasechnikov VD. Sovremennye predstavleniia ob etiologii, patofiziologii i lechenii funktsional'nogo zapora. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2003;2:24-30 (in Russian)].
- Хочанский Д.Н., Макарова О.В. Современные представления о структуре и функции энтеральной нервной системы. *Морфологические ведомости*. 2015;23(1):106-17 [Khochanskij DN, Makarova OV. Current views on the structure and function of enteric nervous system. *Morphological Newsletter*. 2015;23(1):106-17 (in Russian)]. DOI:10.20340/mv-mn.2015.0(1):106-117
- Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, Baker A, et al. Training in pediatric neurogastroenterology and motility across Europe: A survey of the ESPGHAN National Societies Network 2016–2019. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(3):325-32. DOI:10.20524/aog.2022.0710
- Bassotti G, Villanacci V. Can "functional" constipation be considered as a form of enteric neuro-gliopathy? *Glia*. 2011;59(3):345-50. DOI:10.1002/glia.21115
- Wedel T, Roblick UJ, Ott V, et al. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):54-62. DOI:10.1007/s10350-004-6114-3
- Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. *Gut*. 2006;55(1):41-6. DOI:10.1136/gut.2005.073197
- Miller I. The gut – brain axis: Historical reflections. *Microb Ecol Health Dis*. 2018;29(1):1542921. DOI:10.1080/16512235.2018.1542921
- Shanahan F, Fitzgerald G. Translating microbiome science to society: What's next? In: Hyland N, Stanton C, eds. The gut – brain axis: Dietary, probiotic and prebiotic interventions on the microbiota. Chap. 22. Amsterdam: Academic Press, 2016; p. 465-70.
- Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. The history of the intestinal microbiota and the gut – brain axis. *Pathogens*. 2022;11(12):1540. DOI:10.3390/pathogens11121540
- Кошечкин С.И., Одинцова В.Е., Карасев А.В., и др. Клинические исследования микробиома человека. Стратегии применения методов и трансляция результатов в клиническую практику. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;1:15-24 [Koshechkin SI, Odintsova VE, Karasev AV, et al. Clinical studies of the human microbiome. Strategies for applying methods and translating results into clinical practice: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;1:15-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2024.1.202774
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of

- increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian). DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
25. Kearns R. Gut – brain axis and neuroinflammation: The role of gut permeability and the kynurenine pathway in neurological disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2024;44(1):64. DOI:10.1007/s10571-024-01496-z
26. Qu S, Yu Z, Zhou Y, et al. Gut microbiota modulates neurotransmitter and gut – brain signaling. *Microbiol Res*. 2024;287:127858. DOI:10.1016/j.micres.2024.127858
27. Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-immune interaction in the pathogenesis of gut-derived infection. *Front Immunol*. 2019;10:1873. DOI:10.3389/fimmu.2019.01873
28. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099. DOI:10.3390/nu13062099
29. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The gut – brain axis: How microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Front Immunol*. 2020;11:604179. DOI:10.3389/fimmu.2020.604179
30. Manshoury S, Seif F, Kamali M, et al. The interaction of inflammasomes and gut microbiota: Novel therapeutic insights. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):209. DOI:10.1186/s12964-024-01504-1
31. Zhang Y, Li A, Qiu J, et al. Probiotics for functional constipation in children: An overview of overlapping systematic reviews. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1323521. DOI:10.3389/fcimb.2023.1323521
32. Kim E, Chang S, Nam J, et al. The synergistic effect of herbal medicine and probiotics in pediatric functional constipation: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(7):e36899. DOI:10.1097/MD.00000000000036899
33. Захаренко С.М. Полифакториальные эффекты *Lactobacillus paracasei* DG в регуляции микробно-тканевого комплекса. *Терапевтический архив*. 2024;96(2):168-75 [Zakharenko SM. Multifactorial effects of *Lactobacillus paracasei* DG in the regulation of the microbial-tissue complex: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):168-75 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.02.202649
34. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(Suppl. 2):S386-92. DOI:10.1093/ajcn/73.2.386s
35. Radicioni M, Koirala R, Fiore W, et al. Survival of *L. casei* DG® (*Lactobacillus paracasei* CNCM11572) in the gastrointestinal tract of a healthy paediatric population. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):3161-70. DOI:10.1007/s00394-018-1860-5
36. Arioli S, Koirala R, Taverniti V, et al. Quantitative recovery of viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG®) after gastrointestinal passage in healthy adults. *Front Microbiol*. 2018;9:1720. DOI:10.3389/fmicb.2018.01720
37. Новикова В.П., Кравцова К.А. *Lactobacillus paracasei*: пробиотические свойства и клиническая эффективность. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):268-73 [Novikova VP, Kravtsova KA. *Lactobacillus paracasei*: probiotic properties and clinical efficacy. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):268-73 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2024-8-5-4
38. Castagliuolo I, Scarpa M, Brun P, et al. Co-administration of vitamin D3 and *Lacticaseibacillus paracasei* DG increase 25-hydroxyvitamin D serum levels in mice. *Ann Microbiol*. 2021;71(1):42. DOI:10.1186/s13213-021-01655-3
39. Casula E, Pisano MB, Serreli G, et al. Probiotic lactobacilli attenuate oxysterols-induced alteration of intestinal epithelial cell monolayer permeability: Focus on tight junction modulation. *Food Chem Toxicol*. 2023;172:113558. DOI:10.1016/j.fct.2022.113558
40. Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., и др. Эффективность и безопасность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):57-62 [Khlinov IB, Khlynova RI, Voronova EI, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 and fructo-oligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):57-62 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU