

Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах

В.П. Новикова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

Д.М. Магамедова, <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>, dinaramagamedova09@gmail.com

А.Е. Блинов, <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>

О.Н. Варламова, <https://orcid.org/0000-0002-2195-0756>

А.Е. Кондратьева, <https://orcid.org/0009-0009-6473-7048>

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Самый высокий уровень доказательства эффективности лечения колик у детей на грудном вскармливании имеет терапия монопробиотиком *L. reuteri*. Недавно для лечения колик стали использовать мультиштаммовые пробиотики.

Цель. Оценить эффективность различных стратегий лечения младенческих колик, в т. ч. моно- и мультипробиотиков.

Материалы и методы. Обследовано 110 детей 1–5 мес., имеющих колики, и 20 здоровых младенцев. Эффективность лечения оценивали в трех группах детей с коликами: 1-я группа – 30 детей, получавших пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*); 2-я группа – 40 детей, получавших мультипробиотик Бак-Сет Беби, и 3-я группа – 40 детей, получавших симптоматическую терапию. Изучались длительность плача, уровень зонулина в стуле методом ИФА, а также состав микробиома кишечника.

Результаты. Дети с коликами имели более продолжительный плач в сравнении со здоровыми детьми, выше уровень зонулина в стуле и различия в микробиоте. В группе 2 купирование колик происходило в среднем за 5 дней, что значимо быстрее, чем в группах 1 и 3 (10 и 12 дней соответственно). В группе 2 купирование колик произошло у большинства детей (87,5%), различия с группой 1 и 3 были статистически значимы (53,3% и 10% детей соответственно). Также в группе 2 отмечено снижение уровня зонулина на 41,4% от исходного, в группе 1 – на 40,1%, в группе 3 – на 10,8%. В группе 2 также отмечены положительные сдвиги в микробиоте.

Обсуждение. Результаты подтверждают эффективность мультипробиотиков в лечении колик. Высокая эффективность мультипробиотика Бак-Сет Беби в сравнении с другими стратегиями может быть связана с его большей способностью влиять на качественный и количественный состав кишечной микробиоты и состояние кишечной проницаемости у детей.

Выводы. Мультипробиотик Бак-Сет Беби оказался эффективнее моноштаммового пробиотика BioGaia Probiotic drops for baby при симптоматической терапии в купировании младенческих колик. Прием Бак-Сет Беби снижал длительность плача детей значительно быстрее, обеспечивая полное купирование колик у 87,5% детей и уменьшение проявлений у 12,5%. Эффект Бак-Сет Беби связан с его способностью нормализовать кишечную микробиоту и снижать проницаемость кишечной стенки.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, младенческая колика, Римские критерии IV, монопробиотики, мультипробиотики, зонулин

Благодарности: исследование проводилось при финансовой поддержке АО «Фармамед».

Для цитирования: Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН, Кондратьева АЕ. Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах.

Медицинский совет. 2023;17(17):23–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-313>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mono- or multistrain probiotics? Comparative clinical study of different therapeutic strategies for infantile colic

Valeriya P. Novikova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

Dinara M. Magamedova, <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>, dinaramagamedova09@gmail.com

Alexander E. Blinov, <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>

Olga N. Varlamova, <https://orcid.org/0000-0002-2195-0756>

Alexandra E. Kondratieva, <https://orcid.org/0009-0009-6473-7048>

St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. The highest level of evidence for the treatment of colic in breastfed infants is with *L. reuteri* monoprobiotic therapy. Recently multistrain probiotics have been used to treat colic.

Aim. Is to evaluate the effectiveness of various strategies for the treatment of infantile colic, including mono- and multistrain probiotics.

Materials and methods. A total of 110 infants aged 1–5 months with colic and 20 healthy infants were examined. The effectiveness of treatment was assessed in three groups of infants with colic: Group 1 consisting of 30 children who received BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*); Group 2 consisting of 40 children who received Bac-Set Baby multistrain probiotic, and Group 3 consisting of 40 children who received symptomatic therapy. The estimated parameters included duration of crying, fecal levels of zonulin measured by ELISA assays, and gut microbiota composition.

Results. Children with colic had longer crying duration compared to healthy children, higher levels of zonulin in the stool and differences in the microbiota. In group 2, colic relief occurred on average within 5 days, which is significantly faster than in groups 1 and 3 (10 and 12 days, respectively). In group 2, colic relief occurred in the majority of children (87.5%), the differences with groups 1 and 3 were statistically significant (53.3% and 10% of children, respectively). Also in group 2 there was a decrease in the level of zonulin by 41.4% from the initial level, in group 1 – by 40.1%, in group 3 – by 10.8%. Group 2 has also showed positive changes in the microbiota.

Discussion. The results confirm the effectiveness of multistrain probiotics in the treatment of colic.

Conclusions. Bac-Set Baby multistrain probiotic proved to be more effective than BioGaia Probiotic drops for baby monostrain probiotic and symptomatic therapy in the relief of infantile colic. The effect of Bac-Set Baby is associated with its ability to normalize the intestinal microbiota and reduce the permeability of the intestinal wall.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract, infantile colic, Roman criteria IV, monoprobiotics, multistrain probiotics, zonulin

Acknowledgments: the study was conducted with the financial support of PharmaMed.

For citation: Novikova VP, Magamedova DM, Blinov AE, Varlamova ON, Kondratieva AE. Mono- or multistrain probiotics? Comparative clinical study of different therapeutic strategies for infantile colic. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):23–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-313>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним диагностическим критериям, сформулированным Римским комитетом IV, под коликами понимают повторяющиеся и длительные периоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин у младенцев в возрасте до 5 мес. [1]. Предложенные в 1954 г. М.А. Wessell «критерии Wessell», или «правило трех»: колики начинаются в течение первых 3 нед. жизни; продолжаются около 3 ч в день; встречаются преимущественно у детей первых 3 мес. жизни хотя и были признаны устаревшими и непрактичными в использовании, но продолжают применяться в ряде исследований [2]. Патогенез колик остается плохо изученным; чаще всего их расценивают как мультифакторное состояние, связанное со сложными взаимодействиями между поведенческими факторами (психологическими и социальными), факторами питания (гиперчувствительность или пищевая аллергия), незрелостью структуры и функции желудочно-кишечного тракта, чрезмерным количеством газов в кишечнике, нарушениями кишечных гормонов и кишечной моторики, а также дисбалансом состава кишечной микробиоты [2–7]. Снижение микробного разнообразия, повышенный уровень кальпротектина и антимикробных белков, высвобождаемых кишечными нейтрофилами, вероятно, связанных с воспалением кишечника низкой степени, и маркеры повышенной проницаемости кишечника были выявлены у младенцев с коликами по сравнению со здоровыми младенцами [8–11].

Младенческие колики являются самоизлечивающимся заболеванием, симптомы постепенно исчезают к тому времени, когда ребенку исполняется 4 мес. [12]. Тем не менее они требуют лечения, поскольку вызывают тревогу и стресс у родителей, являются наиболее

распространенной причиной педиатрических консультаций в первые недели жизни, частой причиной раннего прекращения грудного вскармливания, причиной жестокого обращения с детьми и тяжелых травм младенцев, а также отдаленных последствий, таких как функциональные желудочно-кишечные расстройства в будущем, аллергические заболевания, мигрень, поведенческие проблемы детей в более старшем возрасте (нарушения сна, гиперактивность, расстройства аутистического спектра, нарушения когнитивного развития) [5, 13].

В условиях неясного патогенеза назначение терапии представляет серьезные трудности: согласительные документы отсутствуют, а национальные руководства имеются только в трех странах – Великобритании¹, США² и Ирландии³. В России младенческая колика описана в Национальном руководстве по детской гастроэнтерологии [14] и в рекомендациях Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по функциональным заболеваниям ЖКТ 2022 г. [15]. Используются мануальная терапия, пробиотики, диетическая модификация, дополнительные и альтернативные методы лечения (растительные составы, сахароза или глюкоза), ингибиторы протонной помпы и обезболивающие средства [5, 16–18]. Тем не менее существует ограниченное количество исследований, которые сравнивают эти методы лечения [5]. Самый высокий уровень доказательства эффективности среди вышеописанных методик имеет терапия пробиотиками [5, 14, 15, 18]. У детей, находящихся на естественном вскармливании, продемонстрирована эффективность разных штаммов *Lactobacillus reuteri* [5, 18–20]. В недавнем обзоре представлены результаты 10 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых

¹ UK NICE. Clinical Knowledge Summary Infant Colic 2017 and Postnatal care: routine postnatal care of women and their babies (NICE Guideline, 2015). Available at: <https://www.nice.org.uk>.

² Ibid.

³ Ireland: Irish College of General Practitioners. Available at: <https://www.icgp.ie>.

исследований, проведенных за последние пять лет, с целью изучения потенциальных терапевтических преимуществ моно- и мультипробиотиков при младенческих коликах [18]. Изучались штаммы *L. rhamnosus* GG, *B. breve* CECT7263 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12; в ряде работ продемонстрировано некоторое уменьшение плача и снижение уровня воспалительных маркеров. Предполагается, что мультиштаммовые пробиотики за счет синергического эффекта разных штаммов могут быть эффективными при лечении колик [21]. Симбиотический продукт, содержащий пробиотики *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. infantis* и фруктоолигосахарид, показал эффективность на седьмой день лечения [22]. Одно из исследований с участием смеси *L. rhamnosus* 19070-2, *L. reuteri* 12246, фруктоолигосахарида и 200 МЕ витамина D3 [22] показало, что она значительно снижала время плача. Другое интервенционное исследование с использованием мультиштаммового пробиотика, включающего *L. paracasei* DSM 24733, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735 и *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* DSM 24736, *B. breve* DSM 24732, *B. infantis* DSM 24737 и *Streptococcus thermophilus* DSM 24731, продемонстрировало статистически значимое снижение количества минут плача в день по сравнению с плацебо [23, 24].

В отдельных исследованиях показана эффективность мультипробиотика Бак-Сет Беби для купирования колик [25]. Пробиотический комплекс Бак-Сет Беби содержит: *Lactobacillus casei* PXN 37, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Streptococcus thermophilus* PXN 66, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium longum* PXN 30; 1 млрд (1×10^9) КОЕ/саше и пребиотик: ФОС (фруктоолигосахариды) 990 мг.

Все пробиотические штаммы, входящие в состав Бак-Сет Беби, генетически идентифицированы и паспортизованы: хранятся в национальной коллекции NCIMB Великобритании.

Бак-Сет Беби – это БАД, который соответствует международным стандартам эффективности и безопасности, согласно требованиям, описанным в Глобальных практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации.

Цель исследования – оценить эффективность различных стратегий лечения младенческих колик, в т. ч. моно- и мультипробиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 110 детей 1–5 мес., страдающих кишечными коликами, и 20 здоровых детей аналогичного возраста.

Критерии включения в исследование: возраст 1–5 мес. Дети от доношенной беременности. Диагноз младенческих колик, верифицированный согласно Римским критериям IV, или доказанное их отсутствие; подписанное информированное согласие. **Критерии не включения:** возраст старше 4 мес. 29 дн.; Возраст до 1 мес.; дети, родившиеся недоношенными; наличие «красных флагов»

(симптомов тревоги) – атопический дерматит, температурная реакция, кровь в стуле, водянистый стул с примесями, длительный постоянный крик, потеря массы тела; лечение другими пробиотиками до исследования; отсутствие подписанного информированного согласия; участие пациента в любых исследованиях в течение 3 мес., предшествовавших моменту включения пациента в настоящее исследование; неспособность родителей или законных представителей пациента по любым причинам выполнить все этапы исследования.

Группы участников исследования: 1-я группа: дети в возрасте 1–5 мес., имеющие функциональные кишечные колики, получающие пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*) в течение 2 нед. – 30 человек; 2-я группа: дети в возрасте 1–5 мес., имеющие функциональные кишечные колики, получающие пробиотик Бак-Сет Беби в течение 2 нед., – 40 человек; 3-я группа: дети в возрасте 1–5 мес., имеющие функциональные кишечные колики и не получающие никаких пробиотиков в течение 2 нед., а получающие только симптоматическую терапию, – препараты симетикона и фитопрепараты – 40 человек; 4 группа: здоровые дети в возрасте 1–5 мес. – 20 человек. Группы 1, 2 и 3 исследовались в динамике дважды: до назначения терапии и через 2 нед. лечения. Здоровые дети обследованы однократно. Осуществлялся сбор данных пациента: жалобы, анамнез, клинический статус, лист клинического наблюдения. Состав и структуру кишечного микробиома определяли в образцах кала методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии по Г.А. Осипову (лаборатория Медбазис, Санкт-Петербург). Состояние кишечной проницаемости оценивали путем количественного определения пептидов семейства зонулина (ZFP) в образцах кала. Исследование кала на зонулин проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (лаборант А.Е. Блинов) методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия). Среднее значение показателя, заявленное производителем тест-системы, по данным обследования 40 практически здоровых лиц – 61 ± 46 нг/мл. При значениях показателя $< 83,15$ нг/мл результат расценивался как норма, при $83,15$ – $110,0$ нг/мл – как повышенная концентрация, > 110 нг/мл – как высокая концентрация.

Биообразцы были получены двукратно (на визите включения в исследование и на 15-й день участия в исследовании) в трех группах пациентов и однократно в группе здоровых младенцев.

Статистическая обработка проводилась с использованием JatoVi 2.3.21. Количественные данные по микроорганизмам были представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3, т. к. гипотеза о нормальности распределения в выборке была отвергнута (критерий Шапиро – Уилка). Для сравнения двух групп применялся критерий Манна – Уитни. Однофакторный дисперсионный анализ проведен критерием Краскела – Уоллиса с попарными сравнениями DSCF (Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнер). Зависимые выборки (до–после) сравнивались критерием Вилкоксона. При уровне $p < 0,05$ результаты

считали статистически значимыми. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число меньше 10). Для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони.

Перед началом исследования было получено документально оформленное одобрение от Локального этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Бак-Сет Беби назначался внутрь по 1 саше в день во время еды. Содержимое саше рекомендовали растворять в 5–10 мл воды, грудного молока или детской смеси. Продолжительность приема мультипробиотика Бак-Сет Беби в течение 2 нед. определялась официальной инструкцией по применению Бак-Сет Беби и не противоречила существующей клинической практике. Длительность наблюдения составляла 2 нед. На время участия в исследовании были запрещены к применению следующие препараты (МНН): другие пробиотики, кроме Бак-Сет Беби и пробиотика BioGaia Probiotic drops for baby, в соответствии с дизайном исследования.

Дневник самоконтроля заполнялся родителями ежедневно. В нем отмечались длительность плача (более 3 ч, от 2 до 3 ч, от 1 до 2 ч и менее 1 ч), частота стула, наличие метеоризма, разжижения стула, появление кожных высыпаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные дети, имеющие колики, не отличались по возрасту от здоровых детей контрольной группы ($3,2 \pm 0,3$ и $3,4 \pm 0,2$ мес.). У тех и других одинаково часто отмечалось грудное и смешанное вскармливание: при коликах – 92,7%, у здоровых – 90%, $p > 0,05$.

Длительность плача у 95% здоровых детей составляла менее 1 ч в сутки и у 5% – от 1 до 2 ч. Все дети с коликами имели длительность плача более 3 ч в сутки. Результаты представлены в *табл. 1*.

Средняя частота стула у детей с коликами не отличалась от частоты стула у здоровых детей (4,5 [ДИ 4; 5] и 4,5 [ДИ 4; 5], $p > 0,05$). Периодически отмечаемое вздутие живота отмечалось у всех обследованных детей независимо от наличия или отсутствия колик. Уровень зонулина в стуле у детей с коликами был выше референсных значений (106,15 [ДИ 66,66; 192 нг/мл]) и значимо выше, чем у здоровых детей (66,58 [ДИ 39,08; 93,6 нг/мл], $p < 0,001$) (*рис. 1*).

● **Таблица 2.** Различия в уровне микроорганизмов в стуле у детей с коликами и здоровых детей

● **Table 2.** Differences in faecal levels of microorganisms in children with colic and healthy children

Микроорганизмы	Колики (n = 110)			Здоровый контроль (n = 20)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
<i>Acinetobacter spp.</i> , кл/г $\times 10^5$	0,00	25,50	78,50	0,00	0,00	22,75	0,013
<i>Nocardia spp.</i> , кл/г $\times 10^5$	0,00	0,00	19,50	0,00	0,00	0,00	0,05
<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол), кл/г $\times 10^5$	511,00	2529,00	22121,00	2775,00	12433,00	24955,75	0,05

Анализ кишечного микробиома показал, что у детей с коликами значимо выше содержание в стуле *Acinetobacter spp.*, *Nocardia spp.* и ниже содержание *Micromycetes spp.* По содержанию других микроорганизмов значимых различий не было обнаружено.

Результаты представлены в *табл. 2*.

Исчезновение колик констатировалось при сокращении длительности плача до менее 1 ч в сутки, уменьшение колик – при уменьшении длительности плача с 3 и более часов до 2–3 ч в день, отсутствие динамики – при сохранении плача более 3 ч в сутки.

Анализ результатов лечения колик с помощью разных методов показал, что наиболее эффективным оказалось использование мультипробиотика Бак-Сет Беби, – положительная динамика наблюдалась в 100% случаев. Исчезновение колик (сокращение длительности плача до менее 1 ч в сутки) отмечено у 87,5% пациентов, при этом отсутствие динамики (сохранение плача более 3 ч в сутки) не выявлено ни у одного ребенка (*табл. 3, рис. 2*). Уменьшение колик отмечали у тех детей, у которых сокращалась длительность плача с 3 и более часов до 2–3 ч в день. Такие пациенты доминировали в группе получавших симптоматическое лечение – препараты симетикона.

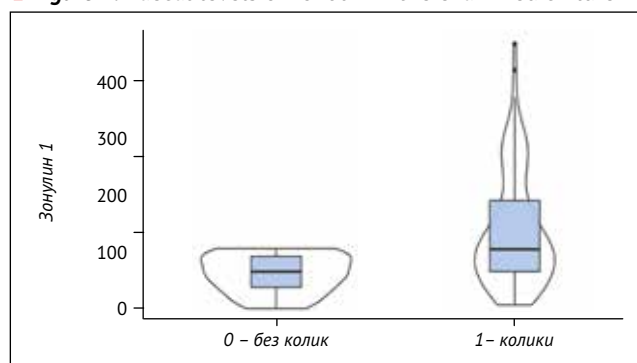
● **Таблица 1.** Характеристика плача у обследованных детей

● **Table 1.** Characteristics of crying in the examined children

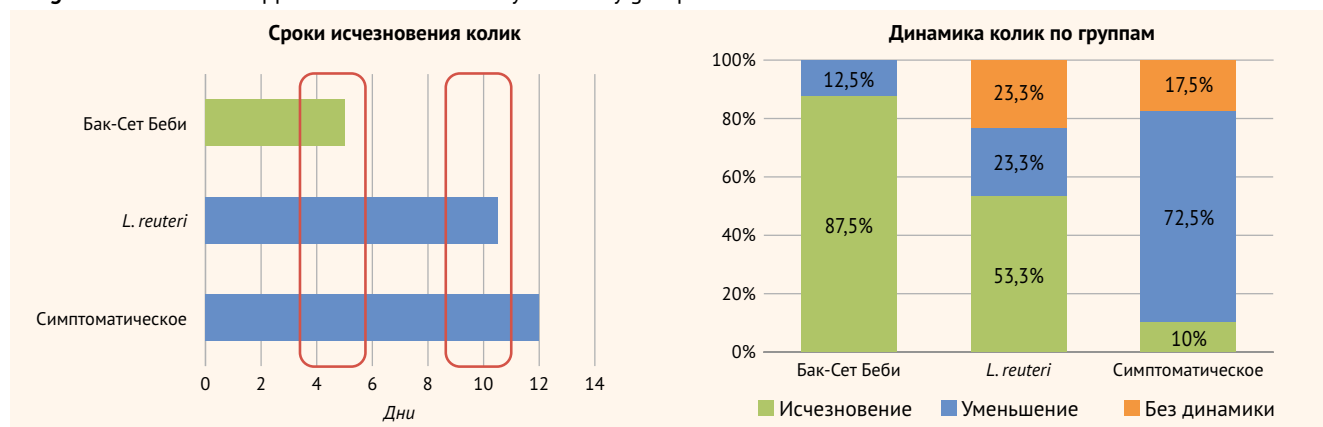
Плач	Колики (n = 110)	Здоровый контроль (n = 20)	p
< 1 ч/сут	0 (0,0%)	19 (95,0%)	<0,001
От 1 до 2 ч	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
от 2 до 3 ч/сут	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
≥ 3 ч/сут	110 (100,0%)	0 (0,0%)	

● **Рисунок 1.** Уровень зонулина в стуле у обследованных детей

● **Figure 1.** Faecal levels of zonulin in the examined children



● **Рисунок 2.** Сроки исчезновения колик и динамика по группам
 ● **Figure 2.** Terms of disappearance of colic and dynamics by groups



● **Таблица 3.** Эффективность лечения колик у обследованных детей
 ● **Table 3.** Effectiveness of the treatment of colic in the examined children

Динамика колик	Группа 1 (n = 30) BioGaia Probiotic drops for baby	Группа 2 (n = 40) Мультипробиотик Бак-Сет Беби	Группа 3 (n = 40) Симптоматическое лечение	p
Исчезновение колик	16 (53,3%)	35 (87,5%)	4 (10,0%)	$p_{1,2} = 0,003$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Уменьшение колик	7 (23,3%)	5 (12,5%)	29 (72,5%)	
Без динамики колик	7 (23,3%)	0 (0,0%)	7 (17,5%)	

Срок исчезновения плача длительностью более 3 ч у детей, получавших Бак-Сет Беби, составил 5 дней (ДИ 5,0; 6,0), что значительно меньше, чем у детей, получавших *L. reuteri*, – 10,5 дней (ДИ 8,0; 12,75), $p < 0,001$ и меньше, чем у детей, получавших симптоматическую терапию, – 12 дней (10,0; 13), $p < 0,001$.

Сроки исчезновения метеоризма у детей, принимавших Бак-Сет Беби, также были значительно меньше, чем у пациентов двух других групп, а сроки исчезновения метеоризма у детей, принимавших *L. reuteri*, в свою очередь, были меньше, чем у детей, получавших симптоматическую терапию (табл. 4).

Уровни зонулина в стуле значительно уменьшались на фоне лечения во всех изучаемых группах. Данные представлены в табл. 5.

В то же время процент уменьшения уровня зонулина значительно отличался в исследуемых группах. В 1-й и 2-й группах детей, получавших пробиотики, распределение данных было нормальным, но в 3-й группе имелись пациенты, у которых наблюдалось повышение уровня зонулина, за счет чего в ней не было нормального распределения. Сравнение непараметрическими методами показало, что при симптоматическом лечении уровень зонулина снижается на 10%, в то время как при лечении Бак-Сет Беби – на 41,4%, а при приеме *L. reuteri* – на 40,1% ($p < 0,05$). Данные представлены на рис. 3.

Изменения в микробиоте у детей в разных группах отличались. Так, в группе детей, получавших *L. reuteri*, значительно снижался уровень *Bacillus megaterium* ($p = 0,021$), *Bacteroides fragilis* ($p = 0,047$) и *Prevotella ruminicola* ($p = 0,032$). Данные представлены на рис. 4.

В группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значительно снижался уровень *Streptococcus spp.* при увеличении

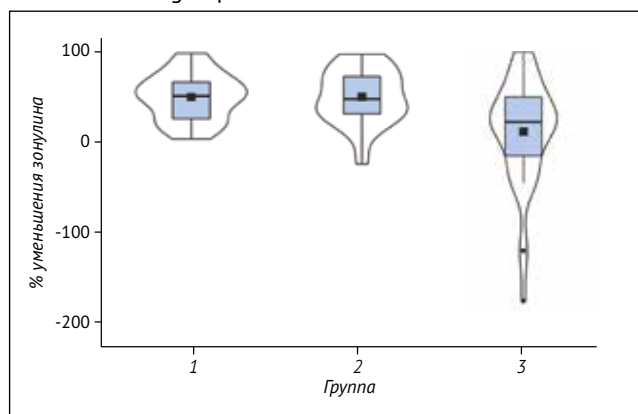
● **Таблица 4.** Сроки исчезновения метеоризма у обследованных детей

● **Table 4.** Timing of disappearance of flatulence in the examined children

Группа	Минимум дней	Максимум дней	Q1	Me	Q3	p
1	8	14	10,00	12,00	13,30	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
2	6	11	10,00	10,00	11,00	
3	10	14	10,00	11,00	12,00	

● **Рисунок 3.** Динамика снижения уровня зонулина в различных группах лечения колик

● **Figure 3.** Changes in zonulin level reduction in different colic treatment groups



уровня *Actinomyces spp.* ($p = 0,036$), *Alcaligenes spp.* ($p = 0,046$), *Eubacterium spp.* ($p = 0,039$), *Propionibacterium jensenii* ($p = 0,011$), Corineform CDC-group XX ($p = 0,047$). Данные представлены на рис. 5.

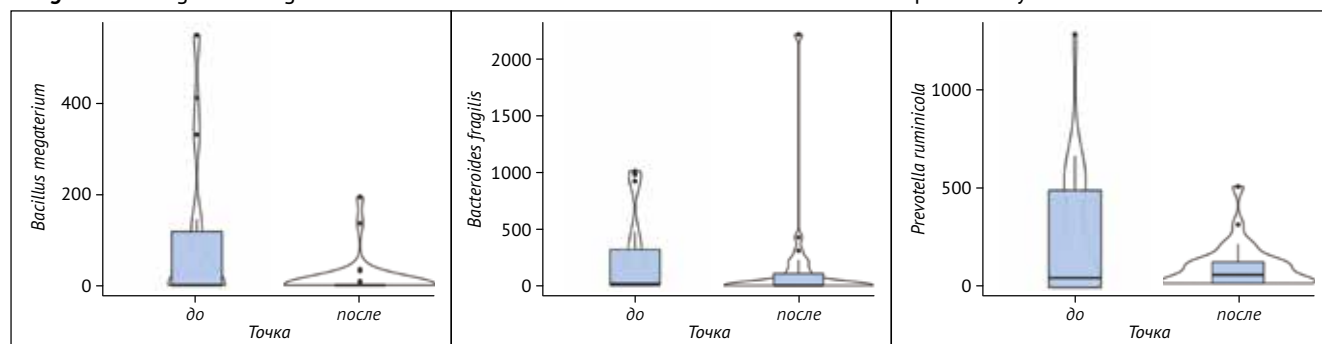
● **Таблица 5.** Динамика уровня зонулина в различных группах лечения колик

● **Table 5.** Changes in zonulin levels in different colic treatment groups

Зонулин	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 40)			Группа 3 (n = 40)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
До	63,2	103,3	137,9	82,9	116,0	200,3	43,9	96,7	190,2	0,250
После	40,6	52,6	93,2	39,8	66,6	96,2	43,7	80,2	115,8	0,194
p	<0,001			<0,001			0,016			

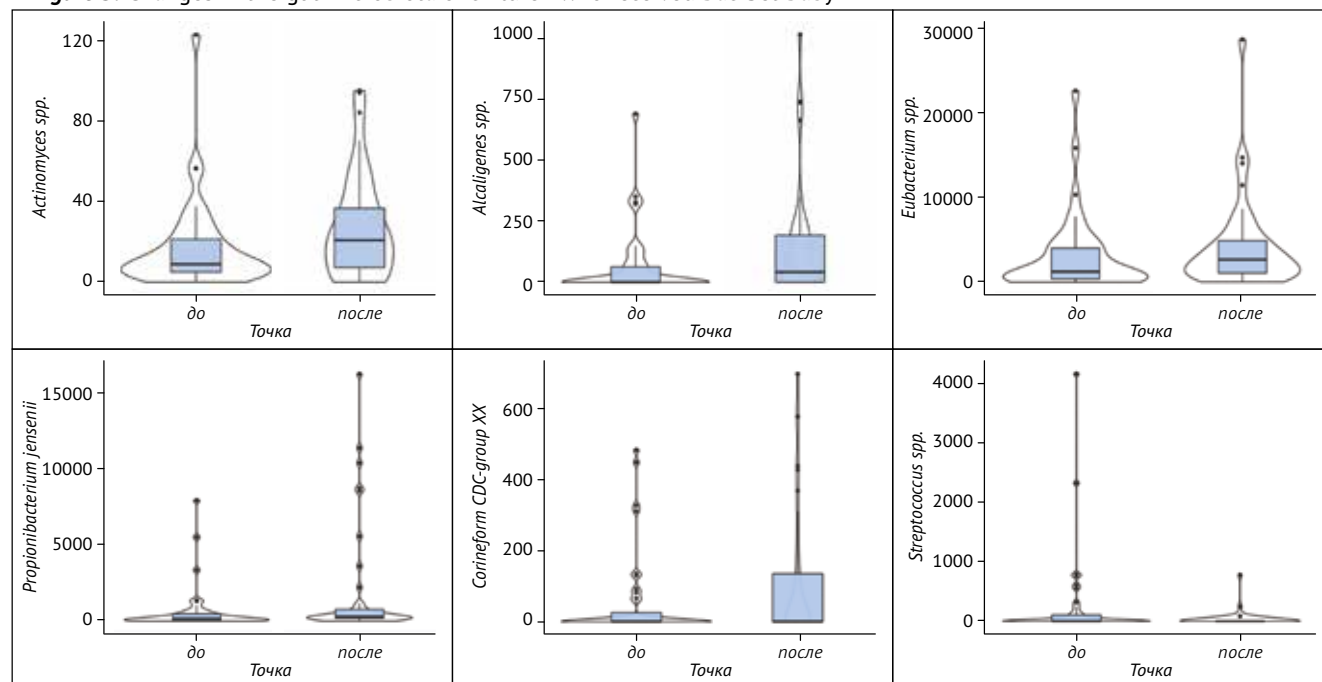
● **Рисунок 4.** Изменения в микробиоте у детей, получавших BioGaia Probiotic drops for baby

● **Figure 4.** Changes in the gut microbiota of children who received BioGaia Probiotic drops for baby



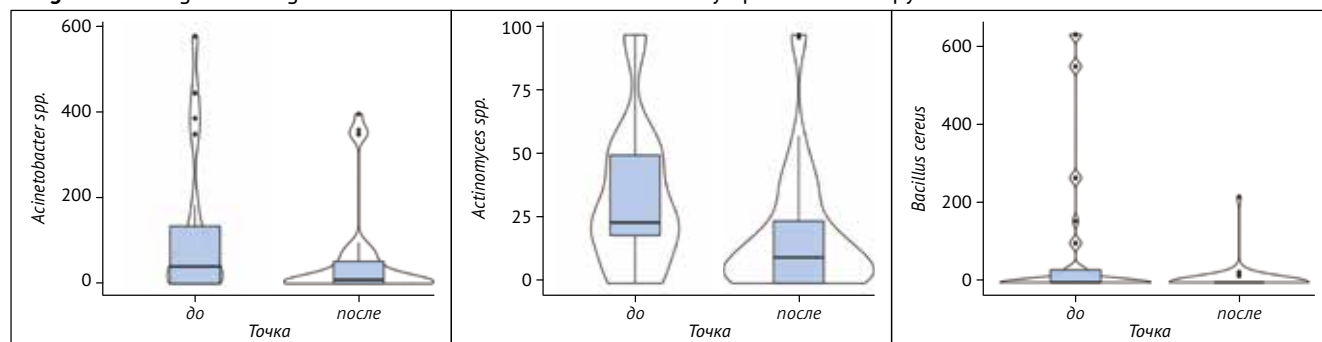
● **Рисунок 5.** Изменения в микробиоте у детей, получавших Бак-Сет Беби

● **Figure 5.** Changes in the gut microbiota of children who received Bac-Set Baby

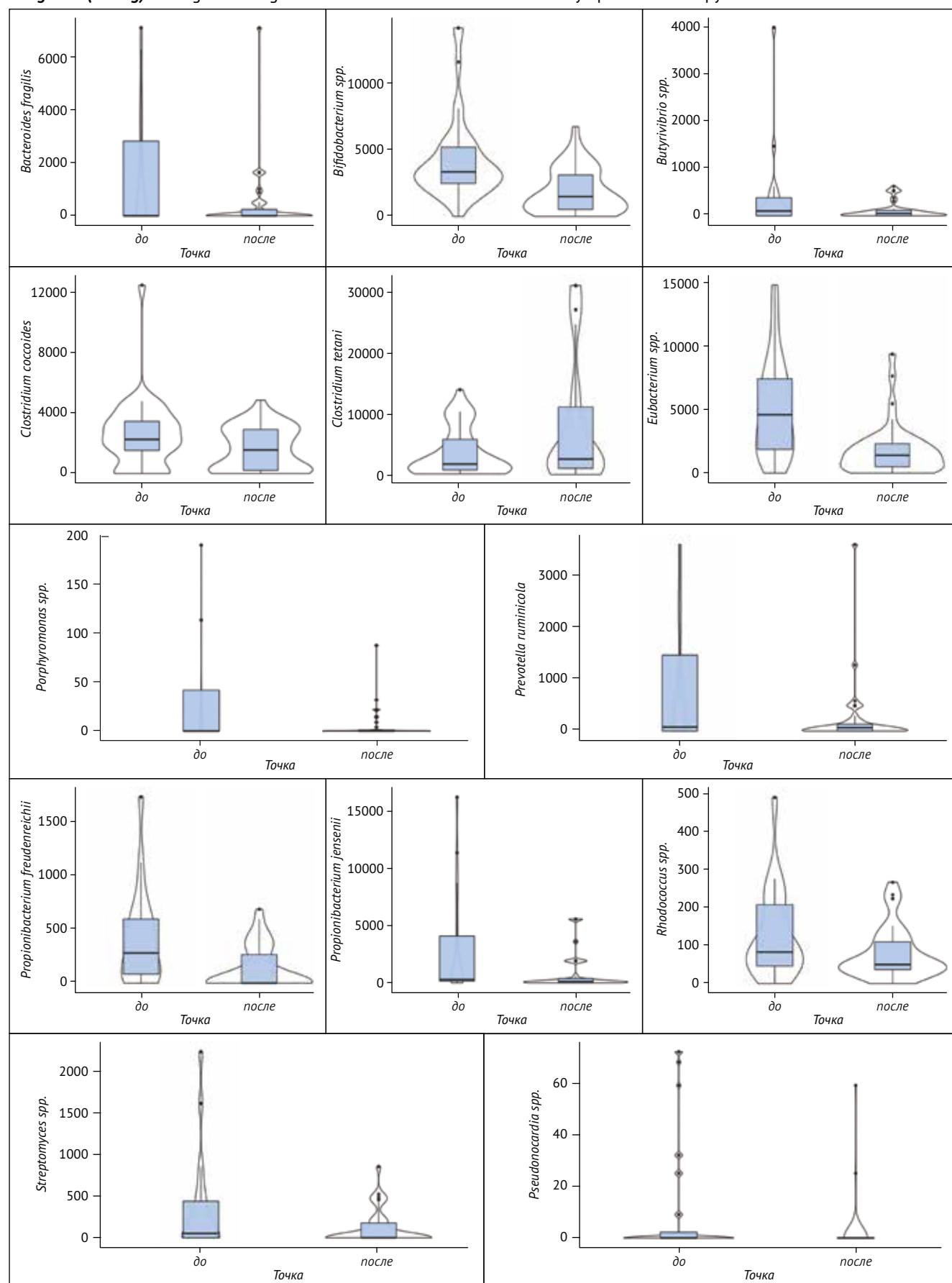


● **Рисунок 6.** Изменения в микробиоте у детей, получавших симптоматическую терапию

● **Figure 6.** Changes in the gut microbiota of children who received symptomatic therapy



● **Рисунок 6 (окончание).** Изменения в микробиоте у детей, получавших симптоматическую терапию
 ● **Figure 6 (ending).** Changes in the gut microbiota of children who received symptomatic therapy



В группе детей, получавших симптоматическую терапию (симетикон и фитопрепараты), значимо снижались уровни *Acinetobacter spp.* ($p = 0,042$), *Actinomyces spp.* ($p = 0,014$), *Bacillus cereus* ($p = 0,006$), *Bacteroides fragilis* ($p = 0,036$), *Bifidobacterium spp.* ($p = 0,001$), *Butyrivibrio spp.* ($p = 0,017$), *Clostridium coccoides* ($p = 0,037$), *Eubacterium spp.* ($p < 0,001$), *Porphyromonas spp.* ($p = 0,005$), *Prevotella ruminicola* ($p = 0,049$), *Propionibacterium freudenreichii* ($p < 0,001$), *Propionibacterium jensenii* ($p = 0,017$), *Rhodococcus spp.* ($p = 0,021$), *Streptomyces spp.* ($p = 0,031$) и *Pseudonocardia spp.* ($p = 0,041$) при увеличении уровня *Clostridium tetani* ($p = 0,039$). Данные представлены на рис. 6.

При назначении всех видов терапии в группах не наблюдалось нежелательных явлений. Назначение пробиотиков отличалось высоким комплаенсом, тогда как в группе детей с симптоматической терапией наблюдалась частая смена терапевтических стратегий (препараты симетикона различных производителей, фитосборы, газотводные трубки и т. п.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети 1–5 мес., страдающие младенческими коликами, имели типичную клиническую картину, описанную в литературе [1, 2]: длительность плача более 3 ч в сутки (у здоровых детей столь длительного плача не отмечалось); одинаковая частота стула у детей с коликами и здоровых. Жалобы на периодическое вздутие живота отмечались у всех обследованных детей независимо от наличия или отсутствия колик. Видимо, вздутие не является патогномоничным признаком колик и, следовательно, лечебная тактика по применению только препаратов симетикона в случае младенческих колик сомнительна. Отсутствие доказательств эффективности препаратов симетикона при коликах отмечает большинство исследователей [5].

Уровень зонулина в стуле у детей с коликами был выше референсных значений и значимо выше, чем у здоровых детей, что подтверждает наличие высокой кишечной проницаемости при коликах [9, 11]. У детей с коликами значимо выше, чем у здоровых детей, содержание в стуле *Acinetobacter spp.*, *Nocardia spp.* и ниже содержание *Micromycetes spp.* (кампестерол). Ранее роль *Acinetobacter spp.* в генезе младенческих колик показана методом секвенирования в работе J.M. Rhoads et al. в 2018 г. [26]. Различия в показателях микробиоты детей с коликами, выявленных в других исследованиях (более высокие уровни *Escherichia coli* и более низкие уровни *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* по сравнению со здоровыми младенцами), связаны с различиями в использованных методиках идентификации микробиоты, выбором групп исследования и характером вскармливания [26].

Мультипробиотик Бак-Сет Беби продемонстрировал преимущества перед моноштаммом *L. teuteri* и симптоматической терапией (симетикон и фитопрепараты) в сроках исчезновения длительного плача и в полном купировании младенческих колик. Наши результаты подтверждают мнение ряда исследователей о высокой

эффективности мультипробиотиков у детей независимо от вида их вскармливания [18], тогда как лечебный эффект *L. teuteri* описан только у детей на грудном вскармливании [15]. В группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значимо снижался уровень *Streptococcus spp.* при увеличении уровня *Actinomyces spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*, *Corineform CDC-group XX*. По данным масс-спектрометрии микробных маркеров (Г.А. Осипов, 2009), кишечная микробиота представляет собой доминирующий континуум штаммов и видов родов *Clostridium* и *Eubacterium* в их современном написании при равновеликом суммарном количестве бифидобактерий, пропионобактерий и лактобацилл [27]. Увеличение количества таких доминирующих представителей микробиоты, как эубактерии и пропионобактерии, следует расценивать как положительные сдвиги в микробиоте. Необходимо также отметить, что изменения кишечного микробиоценоза происходили не за счет получаемых извне штаммов бактерий, а за счет влияния пробиотиков на собственную микробиоту детей. В группе детей, получавших *L. reuteri*, значимо снижался уровень *Bacillus megaterium*, *Bacteroides fragilis* и *Prevotella ruminicola*. У детей, не получавших пробиотики, на фоне симптоматической терапии происходило уменьшение представительства различных штаммов микробиоты при увеличении уровня *Clostridium tetani*. Значение этих микроорганизмов в генезе младенческих колик требует дополнительного изучения с применением молекулярных методов исследования.

Мультипробиотик Бак-Сет Беби и *L. teuteri* эффективнее, чем симптоматическая терапия, способствовали снижению уровня зонулина в стуле, что свидетельствует о восстановлении проницаемости кишечной стенки. При сопоставимой степени снижения зонулина в стуле в группах Бак-Сет Беби и *L. teuteri* клиническая симптоматика купировалась эффективнее в группе Бак-Сет Беби ($p < 0,001$); данный результат можно трактовать таким образом, что в патогенезе младенческих колик, помимо воспаления, значительную роль играют именно микробиотические нарушения, лучше купируемые мультипробиотиком Бак-Сет Беби.

ВЫВОДЫ

Все дети 1–5 мес., страдающие младенческими коликами, имели длительность плача более 3 ч в сутки, тогда как 95% здоровых детей плакали менее 1 ч в сутки, а у 5% длительность плача составила от 1 до 2 ч в сутки.

Уровень зонулина в стуле у детей с коликами выше референсных значений и значимо выше, чем у здоровых детей (66,58 [ДИ 39,08; 93,6 нг/мл], $p < 0,001$), что свидетельствует о повышенной кишечной проницаемости при коликах.

У детей с коликами значимо выше, чем у здоровых детей, содержание в стуле *Acinetobacter spp.* (25,50 [ДИ 0,00; 78,50 кл/г $\times 10^5$]) и 0,00 [ДИ 0,00; 22,75 кл/г $\times 10^5$], $p = 0,013$, *Nocardia spp.* (0,00 [ДИ 0,00; 19,50 кл/г $\times 10^5$]) и 0,00 [ДИ 0,00; 9,00 кл/г $\times 10^5$], $p = 0,05$ и ниже

содержание *Micromycetes spp.* (кампестерол) (2529,00 [ДИ 511,00; 22121,00 кл/г $\times 10^5$] и 12433,00 [ДИ 2775,00; 24955,75 кл/г $\times 10^5$], $p = 0,05$).

Мультипробиотик Бак-Сет Беби эффективнее, чем *L. teuteri* и симптоматическая терапия (симетикон и фитопрепараты), купирует младенческие колики, – положительная динамика отмечена у 100% детей. Срок исчезновения плача длительностью более 3 ч в день у детей, получавших Бак-Сет Беби, составил 5 дней (ДИ 5,0; 6,0), что значимо меньше, чем у детей, получавших *L. teuteri*, – 10,5 дней (ДИ 8,0; 12,75), $p < 0,001$ и у детей, получавших симптоматическую терапию, – 12 дней (10,0; 13), $p < 0,001$. Прием Бак-Сет Беби полностью купировал колики у 87,5% детей и уменьшил их проявления у 12,5%, тогда как в группах сравнения были дети с отсутствием динамики, а полное исчезновение колик отмечалось реже (купи рование в 53,3% случаев в группе *L. teuteri* и 10,0% – при симптоматической терапии). Различия между группами были статистически значимы ($P < 0,001$).

Мультипробиотик Бак-Сет Беби (на 41,4% от исходного) и *L. teuteri* (на 40,1%) эффективнее, чем симптома-

тическая терапия (на 10,8%), способствовали снижению уровня зонулина в стуле, что свидетельствует о восстановлении проницаемости кишечной стенки.

Разные стратегии лечения сопровождались разными изменениями микробиома, но только в группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значимо увеличилось количество таких представителей индигенной нормофлоры, как эубактерии и пропионобактерии, а в группе детей, получавших *L. teuteri*, и в группе детей, получавших препараты симетикона или фитопрепараты, типичным было снижение целого ряда представителей нормофлоры.

Нормализация микробного пейзажа кишечника на фоне приема Бак-Сет Беби связана с более эффективным купированием колик по сравнению с другими применяемыми стратегиями – *L. reuteri* и симптоматического лечения препаратами симетикона и фитопрепаратами. 

Поступила / Received 21.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2023

Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

- Барышникова НВ, Богданова НМ, Гречаный СВ, Гурова ММ, Кошавцев АГ, Новикова ВП и др. *Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 360 с.
- Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7>.
- Богданова НМ. Младенческие колики: основные принципы лечения и возможности диетотерапии (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018;68(3):84–90. Режим доступа: https://profclimmed.szgmu.ru/PIK_3-2018.pdf.
- Bogdanova NM. Infant colic: the basic principles of treatment and possibility of diet therapy (review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2018;68(3):84–90. (In Russ.) Available at: https://profclimmed.szgmu.ru/PIK_3-2018.pdf.
- Пучкова АА, Дегтярева АВ, Жданова СИ, Голубцова ЮМ. Младенческие колики: современный взгляд на патогенетические механизмы и лечебные мероприятия (обзор). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(1):50–59. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59>.
- Puchkova AA, Degtyareva AV, Zhdanova SI, Golubtsova YuM. Infant colic: a new look at pathogenetic mechanisms and therapeutic measures (literature review). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(1):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59>.
- Ellwood J, Draper-Rodi J, Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open*. 2020;10(2):e035405. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035405>.
- Daelemans S, Peeters L, Hauser B, Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Research*. 2018;7:1426. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1>.
- De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550–e558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1449>.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr. Int J Paediatr*. 2009;98(10):1582–1588. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x>.
- Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert JJ, Gottrand F, Kolho KL et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):617–640. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046>.
- Панова ЛД. Младенческие колики: где грань между нормой и патологией? Роль нарушения микробиома кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(17):246–254. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-246-254>.
- Panova LD. Infant colic: where is the line between norm and pathology, the role of disruption of the intestinal microbiome. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):246–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-246-254>.
- Pärtty A, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile Colic Is Associated With Low-grade Systemic Inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):691–695. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001340>.
- Sung V. Infantile colic. *Aust Prescr*. 2018;41(4):105–110. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.033>.
- Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023;15(3):615. <https://doi.org/10.3390/nu15030615>.
- Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ (ред.). *Детская гастроэнтерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 864 с.
- Бельмер СВ, Волюнец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):100–111. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111>.
- Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):100–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111>.
- Жданова СИ, Мустафина-Бредихина ДМ, Левадная АВ, Садыкова ДИ, Бабинцева АА. Немедикаментозная терапия младенческих колик. *Медицинский совет*. 2021;(17):40–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-40-46>.
- Zhdanova SI, Mustafina-Bredikhina DM, Levadnaya AV, Sadykova DI, Babintseva AA. Non-pharmacological therapy for infantile colic. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-40-46>.
- Гурова ММ. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):147–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
- Gurova MM. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
- Sheldon JM, Alonso N. The Therapeutic Benefits of Single and Multi-Strain Probiotics on Mean Daily Crying Time and Key Inflammatory Markers in Infantile Colic. *Cureus*. 2022;14(8):e28363. <https://doi.org/10.7759/cureus.28363>.
- Захарова ИН, Бережная ИВ, Кучина АЕ, Дедикова ОВ. Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):236–242. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242>.
- Zakharova IN, Berezhnaya IV, Kuchina AE, Dedikova OV. Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: what is known about it today? *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242>.

20. Jang AY, Rod-In W, Monmai C, Sohn M, Kim TR, Jeon MG, Park WJ. Anti-inflammatory potential of *Lactobacillus reuteri* LM1071 via eicosanoid regulation in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *J Appl Microbiol*. 2022;133(1):67–75. <https://doi.org/10.1111/jam.15331>.
21. Kwoji ID, Aiyegoro OA, Okpeku M, Adeleke MA. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):322. <https://doi.org/10.3390/biology10040322>.
22. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. *Nutrients*. 2018;10(12):1975. <https://doi.org/10.3390/nu10121975>.
23. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):195. <https://doi.org/10.3390/nu10020195>.
24. Chen K, Liu C, Li H, Lei Y, Zeng C, Xu S et al. Infantile colic treated with *Bifidobacterium longum* Cect7894 and *Pediococcus pentosaceus* Cect8330: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Front Pediatr*. 2021;9:635176. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.635176>.
25. Захарова ИН, Сугян НГ, Ардатская МД, Лазарева СИ. Опыт применения мультиштаммового пробиотика у детей грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ. *Медицинский совет*. 2015;(14):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-48-53>.
- Zakharova IN, Sugyan NG, Ardatskaya MD, Lazareva SI. Experience with a multi-strain probiotic in infants with functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-48-53>.
26. Rhoads JM, Collins J, Fatheree NY, Hashmi SS, Taylor CM, Luo M et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J Pediatr*. 2018;203:55–61.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.042>.
27. Осипов ГА, Новикова ВП (ред.). *Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения*. СПб.; 2013. 96 с. Режим доступа: https://propionix.ru/f/osipov_ga_novikova_vp_metodika_mass-spektrometrii_mikrobykh_markerov_kak_sposob_otsenki_pristenочноy_kishechnoy_mikrobioty.pdf.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors. All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; novikova-vp@mail.ru

Магамедова Динара Мафрудиновна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; dinaramagamedova09@gmail.com

Блинов Александр Евгеньевич, старший лаборант лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Варламова Ольга Николаевна, лаборант лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Кондратьева Александра Евгеньевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Information about the authors:

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; novikova-vp@mail.ru

Dinara M. Magamedova, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; dinaramagamedova09@gmail.com

Alexander E. Blinov, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Olga N. Varlamova, Laboratory Assistant of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Alexandra E. Kondratieva, Clinical Resident of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia