



ПРОБІОТИКИ, РОЗРОБЛЕНІ СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ДІТЕЙ



Для дітей з
народження¹



Прийом-
1 раз на добу



Нейтральний
смак



Не потребує
зберігання у
холодильнику



Доведена
ефективність
BB-12 при:

Антибіоти-
котерапії²

Діареї /
закрепах²

Стимулюванні
імунітету⁴

Кишкових
коліках /
здутті³

*ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ Є ДІЄТИЧНОЮ ДОБАВКОЮ ТА НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ЛІНЕКС БЕБІ® ПОРОШОК ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ Р.П.№UA/14576/01/01, Bifidobacterium animalis subsp. lactis 1 млрд. КУО на один прийом (1 пакетик Лінекс Бебі® або 6 крапель Лінекс® Дитячі Краплі). **Рекомендовано Асоціацією неонатологів України Лінекс® Дитячі краплі, дієтична добавка. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Бебі® Р.П. № UA/14576/01/01 та згідно з листком-вкладишем Лінекс® Дитячі краплі, дієтична добавка. 2. Zvi Weizman Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. Pediatrics 2015. 3. Teemu Tiapale Administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and XYLITO L WITH A NOVEL PACIFIER in Early childhood. 4. Isolauri E., Arvola T., Suexas T., Mollanen E., Salminen S. Probootics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy, 2000;30:1604-1610. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г), 4-109-ЛИН-ОТС-0718.

В.Г. Майданник, академик НАМН України, д. мед. н., профессор, завідувач кафедри педіатрії № 4
Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, г. Київ

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста

В настоящее время среди детского населения очень часто выявляют функциональные расстройства органов пищеварения. В частности, по данным многочисленных исследований установлено, что по меньшей мере от 20 до 45% детей имеют хронические симптомы, связанные с нарушением гастродуоденальной функции. При этом у большинства из них не отмечается каких-либо структурных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта [1-4].

В Римских критериях IV после обсуждений и согласований было принято конструктивное, научно обоснованное рабочее определение: нарушения цереброинтестинального взаимодействия (ранее – функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта) являются нарушениями взаимодействия между кишечником и головным мозгом [5]. Это понятие объединяет группу заболеваний, классифицированных по симптомам со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, в свою очередь, являются произвольной комбинацией следующих функций: моторика; висцеральная гиперчувствительность; состояние слизистой оболочки и иммунных функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); состояние кишечной микрофлоры; нарушение деятельности центральной нервной системы [1-6]. Следовательно, новая система классификации не только упорядочила обсуждаемые нарушения, но и предполагает эффективность лечения на основе биопсихосоциального подхода, учитывающего изменчивость и сложность симптомов у пациентов этой группы.

В основе функциональных расстройств органов пищеварения, как было установлено во многочисленных исследованиях, лежит нарушение микроэкологии ЖКТ. В настоящее время нормальная микрофлора рассматривается как качественное и количественное соотношение популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма-хозяина, необходимое для сохранения здоровья. Нормальная микрофлора включает более 500 разнообразных видов микроорганизмов с общим численным составом более 10^{11} - 10^{13} клеток. Это составляет около 95% общего количества клеток человеческого организма, находящихся во взаимодействии друг с другом [7, 8].

Особенно важное значение имеет ЖКТ, который содержит целый ряд комменсальных микробов, действующих как отдельная экосистема. Желудочно-кишечную микрофлору можно рассматривать как отдельный орган в органе, способствующий пищеварению хозяина, регуляции развития кишечного ангиогенеза, защите от патогенов и развитию иммунного ответа [7].

Нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций, обеспечивающих колонизационную резистентность, антитоксическое действие, поддержание оптимального уровня метаболических и ферментативных процессов, иммунного статуса, антимутагенной и антиканцерогенной активности [7].

В последние годы пробиотические препараты все чаще стали применяться в комплексной терапии ряда патологических состояний на фоне нарушений микрофлоры организма человека. Если в 1954 году база данных PubMed по ключевому слову «probiotics» содержала только 2 публикации, то по состоянию на 20 июля 2018 года – 18 777 публикаций.

И.И. Мечников после проведения исследований первым в мире оценил важность открытия болгарского студента Стамена Григорова, показавшего положительное значение для организма болгарской молочнокислой палочки (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*). Еще в 1905 году И.И. Мечников как директор Института Пастера пригласил молодого ученого в Париж, чтобы он прочел лекцию о своем открытии перед светилами микробиологии того времени. И.И. Мечников лично повторил исследования Стамена Григорова, чтобы убедиться в их состоятельности [9]. В 1908 году, в годовщину французской академии наук, он опубликовал статью «Несколько слов о кислом молоке» [10]. Исследуя вопросы старения и собрав данные по 36 странам, И.И. Мечников установил, что самое большое количество «столетников» в Болгарии – 4 на 1000 человек. Он связал это с употреблением болгарского йогурта (в Болгарии его называют *кисело мляко* – кислое молоко). В своих трудах И.И. Мечников стал популяризировать среди широкой общественности болгарский йогурт. Сам он до конца жизни регулярно употреблял не только молочнокислые продукты, но и чистую культуру болгарской палочки.

Термин «пробиотики» предложили использовать в медицинской литературе Lilly и Stillwell в 1965 году [11]. Однако под этим термином подразумевали «вещество, секретируемое одним микроорганизмом и стимулирующее рост других микроорганизмов» [13].

С тех пор предложено множество определений понятия «пробиотики» (табл. 1). Наиболее общепринятым является определение, приведенное недавно, но, вероятно, не последнее: «Живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью хозяина в случае введения в адекватных количествах» («Live microorganisms, which



В.Г. Майданник

when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host») [26]. Следовательно, пробиотики – это непатогенные живые микроорганизмы, оказывающие положительное влияние на здоровье организма-хозяина при употреблении в адекватных количествах.

Классификация препаратов пробиотиков. Наиболее часто в качестве пробиотиков используют некоторые виды молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), сахаромыцетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*; табл. 2).



Рис. Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®)

Одним из наиболее перспективных является использование бифидобактерий, в частности штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) – одного из наиболее изученных штаммов бифидобактерий (рис.). Его представители являются грамположительными неподвижными анаэробными бактериями, которые морфологически представляют собой чрезвычайно вариабельные по форме неспорообразующие палочки, несколько изогнутые, булавовидные и часто разветвленные. Концы клеток бифидобактерий могут быть раздвоены, истончены или утолщены в виде шаровидных вздутий. Расположение клеток одиночное, парами, V-образное, иногда цепочками или розетками. При формировании биопленки микробные клетки окружены поверхностным слоем экзополисахаридов [28]. Указанные штаммы продуцируют молочную кислоту и не проявляют каталазной активности. Они являются одними из наиболее распространенных бактерий, входящих в состав пробиотиков, а также популярным модельным объектом для изучения свойств бифидобактерий [28].

Показано, что большая часть бифидобактерий располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой. У детей такая флора составляет более 90% всех микроорганизмов кишечника в зависимости от возраста. Так, бифидобактерии занимают доминирующее положение в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, к 5-20-му дню жизни. Необходимо обратить внимание, что микробиота ЖКТ недоношенных новорожденных отличается от таковой у доношенных. В частности, отмечается отсрочка колонизации кишечника недоношенных детей бифидобактериями [29]. Однако дополнительное введение пробиотика *Bifidobacterium lactis* BB-12® способствовало увеличению количества бифидобактерий и уменьшению количества энтеробактерий и клостридий [29].

Необходимо отметить, что штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®; штамм DSM 15954) обладает высокой безопасностью, в частности он имеет статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как

Таблица 1. Определения понятия «пробиотики»

Год	Определение
1965	Вещество, секретируемое одним микроорганизмом и стимулирующее рост другого [13]
1971	Тканевой экстракт, стимулирующий микробный рост [14]
1974	Организмы и вещества, способствующие балансу микрофлоры кишечника [15]
1989	Живая микробная пищевая добавка, которая позитивно влияет на организм (животного-хозяина) за счет улучшения баланса микроорганизмов [16]
1992	Жизнеспособная моно- и смешанная культура живых микроорганизмов, которые при применении у человека или животных имеют позитивный эффект на хозяина путем улучшения свойств индигенной микрофлоры [17]
1996	Живая микробная культура или кисломолочные продукты, которые благоприятно влияют на здоровье и питание хозяина [18]
1996	Живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в определенных количествах приносят пользу для здоровья вне основного питания [19]
1998	Живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в определенных количествах оказывают благоприятное воздействие вне основного питания [20]
1999	Микробная диетическая добавка, которая оказывает благоприятный эффект на физиологию хозяина путем модулирования на уровне слизистой оболочки и системного иммунного ответа, а также улучшения пищевого и микробного баланса в ЖКТ [21]
2001	Препарат или продукт, содержащий жизнеспособные определенные микроорганизмы в достаточном количестве, которые изменяют микрофлору (путем имплантации или колонизации) в организме хозяина, тем самым оказывая благоприятный эффект [22]
2002	Живые штаммы строго выбранных микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина [23]
2004	Подготовка жизнеспособных микроорганизмов, которые потребляются людьми или другими животными с целью стимулирования полезных эффектов путем качественного или количественного воздействия на их кишечную микрофлору и/или модификации их иммунного статуса [24, 25]
2009	Живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина [26]
2013	Живые штаммы строго выбранных микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина [27]

Продолжение на стр. 14.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста

Продолжение. Начало на стр. 13.

безопасный), присвоенный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США – FDA (GRAS Notice No. GRN000049, 2002) [28]. Он также обладает хорошей переносимостью и клинической эффективностью у детей с периода новорожденности.

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®; штамм DSM 15954) является основой лекарственного средства Линекс Беби®, а также диетической добавки Линекс® Детские капли.

Следует также отметить, что штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) является самой упоминаемой пробиотической *Bifidobacterium* в мире: он описан более чем в 300 научных публикациях, из которых более 130 – публикации результатов клинических исследований, проведенных с 1987 года.

Механизм действия пробиотиков. На рынке Украины для детей раннего возраста также представлен препарат Линекс®, выпускаемый в форме капсул. Все микроорганизмы, входящие в состав препарата Линекс®, обладают синергическим эффектом по отношению друг к другу. Кроме того, они устойчивы к действию антибиотиков (пенициллинов, в том числе полусинтетических, макролидов, цефалоспоринов, фторхинолонов и тетрациклинов) и других химиотерапевтических препаратов. Это является результатом того, что культуры микроорганизмов, входящие в состав пробиотика Линекс®, получены выращиванием на средах с добавлением антибиотиков, поэтому обладают устойчивостью к большинству антибактериальных средств и способны размножаться даже в условиях антибактериальной терапии. Устойчивость полученных штаммов к антибиотикам настолько высока, что сохраняется при повторных инокуляциях 30 поколений, а также *in vivo*. При этом не отмечено переноса генов антибактериальной резистентности к другим видам микроорганизмов. Это очень важно с точки зрения последствий применения препарата Линекс®: как на фоне приема, так и после его отмены нет опасности выработки резистентности к антибиотикам со стороны патогенных бактерий и собственной микрофлоры. Соответственно препарат Линекс® можно применять во время антибиотикотерапии, начиная с 1-го дня.

Линекс® обладает антагонизмом к патогенной и условно-патогенной флоре и действует на протяжении всего кишечника. По результатам дезинтеграционного теста препарат имеет высокую кислотоустойчивость, позитивно влияя на количественный и качественный состав флоры кишечника. Лактобациллы и энтерококки, входящие в состав комплекса Линекс®, продуцируют антимикробные субстанции: бактериоцины (лантибиотики, немодифицированные белки, литические и нелитические, циклические белки), обладающие прямым антибактериальным и противовирусным действием, а также молочную кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты и перекиси.

Попадая в кишечник, составляющие пробиотика Линекс® выполняют все функции собственной нормальной кишечной микрофлоры: снижают рН содержимого, создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы В, РР, К, Е, С, фолиевой кислоты (нормальная микрофлора полностью обеспечивает потребность человека в витаминах В₁₂, В₆ и Н, причем витамин В₁₂ в природных условиях синтезируется только микроорганизмами). Компоненты этого препарата создают благоприятные условия для абсорбции железа, кальция, витаминов В в кишечнике (за счет ацидификации кишечного содержимого). Молочнокислые микроорганизмы, входящие в его состав, колонизируют тонкий кишечник и осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров, сложных углеводов, в том числе при лактазной недостаточности у детей. Белки и углеводы, не всосавшиеся в тонкой кишке, подвергаются более глубокому расщеплению в толстом кишечнике анаэробами, в том числе бифидобактериями, входящими в состав пробиотика Линекс®. Бифидобактерии продуцируют фермент фосфопроteinфосфатазу, необходимую для метаболизма казеина молока у детей грудного возраста. Компоненты препарата Линекс® также участвуют

Таблица 2. Основные микроорганизмы-пробиотики

Виды <i>Lactobacillus</i>	Виды <i>Bifidobacterium</i>	Различные микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. crispatum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> подтипа <i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus acidilacti</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Oxalobacter formigenes</i>
<i>L. johnsonii</i>		<i>Bacillus subtilis</i>
<i>L. paracasei</i>		<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. plantarum</i>		<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. lactis</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. rhamnosus</i>		
<i>L. salivarius</i>		

в обмене желчных кислот (образование стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот, ре-абсорбция желчных кислот).

Линекс® обладает способностью наиболее физиологичным образом нормализовать микрофлору кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями и дисбиозом: попадая в кишечник, живые бактерии расселяются на всем его протяжении – от толстой до тонкой кишки, в течение длительного времени выполняя все функции нормальной кишечной микрофлоры – антимикробную, пищеварительную, витаминообразующую. Возможность пролонгированного выполнения активной физиологической роли путем постоянной продукции важнейших субстанций естественной флоры обеспечивает комплексу Линекс® преимущество перед препаратами – пребиотиками (содержащими только продукты метаболизма бактерий). Линекс® обладает более широким спектром ферментной активности, что обусловлено его трехкомпонентным составом. Это важнейшие преимущества, особенно при лечении расстройств пищеварения у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Линекс Беби® содержит *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®, штамм DSM 15954) в форме порошка для приготовления оральной суспензии в количестве 1×10⁹ КОЕ (как известно, они входят в состав микрофлоры кишечника человека). Данные микроорганизмы особенно характерны для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Именно эти бактерии считаются важными в ранний период развития младенца.

Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых обеспечивается защитный и терапевтический эффект *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. Они ингибируют рост патогенных бактерий путем:

- снижения уровня рН в кишечнике (в результате способности *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* к выработке кислот);
- продукции метаболитов, токсичных для патогенных бактерий (в частности, Н₂О₂);
- выработки антибактериальных веществ, бактериоцинов;
- конкуренции с патогенными бактериями за питательные вещества;
- блокировки адгезивных рецепторов и таким образом ингибирования колонизации другими потенциально патогенными микроорганизмами.

Необходимо обратить внимание, что *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* также оказывают стимулирующее влияние на иммунную систему.

Нарушение баланса микрофлоры кишечника (например, в результате действия вирусных или желудочно-кишечных инфекций, в частности ротавирусных инфекций, – лечение с применением антибиотиков широкого спектра действия и препаратов, предназначенных для химиотерапии) или задержка в формировании постоянной микрофлоры кишечника у новорожденных может

индуцировать расстройства со стороны системы пищеварения (такие как колики, метеоризм, диарея и запор) и атопический дерматит.

Регулярный прием *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* эффективно снижает частоту и тяжесть слабых или умеренных симптомов нарушений со стороны пищеварительной системы (главным образом диареи), связанных с нарушением нормальной микрофлоры кишечника, и обеспечивает нормальное функционирование кишечника. Линекс® Беби можно применять с целью профилактики и в составе комплексной терапии атопического дерматита, а также в качестве поддерживающего средства для стабилизации функции иммунной системы кишечника.

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* действуют местно в ЖКТ. После приема системная абсорбция не наблюдается, следовательно стандартные исследования фармакокинетики не применяются. Резистентность *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* к желудочному соку и желчи дает возможность обеспечить высокий процент выживаемости штамма при прохождении через желудок и двенадцатиперстную кишку. Штамм может создавать тесную связь со слизью кишечника. Так же, как другие микроорганизмы, содержащиеся в ЖКТ, он постепенно выводится в результате перистальтики и дефекации.

Необходимо обратить внимание, что Линекс Беби® является лекарственным средством, которое можно назначать детям с первого дня жизни и до 12 лет. Препарат применяют:

- для стабилизации и поддержки баланса и функции микрофлоры кишечника;
- как профилактическое и поддерживающее средство при диарее, метеоризме и других нарушениях, вызванных вирусными и бактериальными инфекциями ЖКТ (например, ротавирусной инфекцией);
- при лечении с применением противомикробных препаратов (антибиотиков и других синтетических противомикробных средств).

Детям с первого дня жизни и до 2 лет Линекс Беби® назначают по 1 пакету 1 раз в сутки во время еды, а в возрасте от 2 до 12 лет – по 1 пакету 1-2 раза в сутки во время еды. Содержимое пакета смешивают с водой, соком, молоком или детским питанием, но ни в коем случае не следует принимать с горячими напитками. Линекс Беби® можно применять до тех пор, пока сохраняются соответствующие симптомы.

Необходимо обратить внимание, что все же, как и другие бактерии, бифидобактерии чувствительны к антибиотикам, и поэтому рекомендуется принимать Линекс Беби® не менее чем через 3 ч после приема антибиотиков [30].

Что касается Линекс® Детские капли, то эту пищевую добавку применяют для:

- установления и поддержания равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника, в том числе у детей первого года жизни, при таких пищеварительных расстройствах, как колики, метеоризм, нарушение дефекации (запор, диарея) и др.;
- поддержания равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника при приеме антибиотиков и после окончания курса лечения этими препаратами;
- снижения риска развития диареи, вызванной вирусными или бактериальными инфекциями ЖКТ (включая ротавирусную инфекцию);
- поддержания формирования и функционирования иммунной системы;
- профилактики атопического дерматита у детей.

Линекс® Детские капли назначают младенцам и детям в возрасте до 12 лет по 6 капель 1 раз в сутки во время еды. Содержание лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) в суточной порции (6 капель) не менее 1×10⁹ КОЕ. Не следует превышать рекомендуемую суточную дозу. Капли можно добавлять в молоко, молочные или другие негорячие напитки, поскольку возможна инактивация бактерий. Перед употреблением следует интенсивно взболтать. Средняя продолжительность приема 14-28 дней (определяется индивидуально). Возможен повторный прием Линекс® Детские капли в течение года.

Диарея. Данные литературы свидетельствуют, что Линекс Беби®, содержащий *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), оказывает протективный эффект при острой и персистирующей диарее. Так, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность молочной смеси, дополненной BB-12® для профилактики острой диареи у 90 здоровых детей в возрасте до восьми месяцев, проживающих в детских домах или приемных центрах. Наблюдалась тенденция к снижению частоты диареи у детей, получавших BB-12® (28,3%), тогда как у 38,6% детей, получавших

плацебо, отмечали острую диарею [31]. Количество дней с диареей было статистически меньше в группе получавших ВВ-12[®], у них также отмечалась более низкая вероятность развития диареи. Эти результаты свидетельствуют о том, что ВВ-12[®] оказывают протективное действие в отношении диареи [31].

В другом исследовании с использованием аналогичной методологии госпитализированные дети раннего возраста были рандомизированы для получения стандартной детской смеси или той же смеси, дополненной ВВ-12[®] и *Streptococcus thermophilus* ТН-4[®] [32]. Ежедневно оценивали наличие у них диареи, а образцы кала исследовали на ротавирусный антиген с помощью иммуноферментного анализа. Образцы кала также брали во время диареи для вирусологического и бактериологического анализа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление к детской смеси ВВ-12[®] и *S. thermophilus* ТН-4[®] может снизить частоту острой диареи и ротавирусной инфекции у госпитализированных детей [32].

А.И. Хавкин и Е.С. Кешишян [33] провели исследование переносимости и эффективности пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (DSM 15954; ВВ-12[®]) при функциональных нарушениях пищеварения у детей раннего возраста. Обследовано 60 детей от 0 до 2 лет с функциональными нарушениями пищеварения во время и после приема антибиотиков во время и после вирусно-бактериальных заболеваний. Дети основной группы получали пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (штамм DSM 15954; ВВ-12[®]). Изучали индивидуальную переносимость пробиотика по данным клинико-лабораторного исследования и путем регистрации побочных эффектов; влияние пробиотика на функциональное состояние ЖКТ и состояние микрофлоры. В схему исследования входили 2 визита с оценкой клинических признаков, количественный микробиологический посев фекалий, определение концентрации лизоцима и уровня sIgA в копрофильтратах методом иммуноферментного анализа. В результате было установлено, что пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (DSM 15954; ВВ-12[®]) хорошо переносился, не вызвал ни одного побочного или нежелательного явления. Отмечено, что применение пробиотика в стандартной дозировке в течение 3-4 недель способствовало клиническому и лабораторному улучшению состояния ЖКТ [32]. Установлено, что указанный пробиотический штамм способствует значительному увеличению в копрофильтратах концентрации sIgA и лизоцима. Концентрация sIgA у детей основной группы до лечения составила 54,2±7,51 мг/100 г, после лечения – 142,1±5,49 мг/100 г (P<0,001), в группе сравнения – 62,2±8,61 и 107,1±10,5 мг/100 г соответственно. Концентрация лизоцима в копрофильтратах в основной группе до лечения составила 5,1±0,27 мкг/г, после лечения 33,8±2,3 мкг/г (P<0,001), в группе сравнения – 6,4±0,71 и 6,5±0,3 мкг/г соответственно. Межгрупповые различия статистически достоверны. Следовательно, данный пробиотик можно рекомендовать для широкого использования у детей раннего возраста при функциональных расстройствах ЖКТ и любых неблагоприятных состояниях, сопряженных с риском нарушения микробиоценоза и иммунологической толерантности кишечника [33].

Таким образом, проведенные исследования подтверждают, что ВВ-12[®] может уменьшать как частоту, так и продолжительность диареи у младенцев и детей.

Некротический энтероколит (НЭК) – это тяжелое заболевание, которое особенно часто развивается у недоношенных детей. Предполагается, что одним из возможных этиологических факторов является аномальное развитие желудочно-кишечной микрофлоры. Согласно метаанализу литературы, пробиотические добавки могут значительно снизить риск развития НЭК у недоношенных новорожденных независимо от гестационного возраста и стадии НЭК [34]. Добавление пробиотиков не повышало риск возникновения сепсиса или смертность. Кроме

того, пробиотические добавки не оказывают отрицательного влияния на нормальное питание и рост ребенка [34].

Антибиотикассоциированная диарея (ААД). Обращает внимание эффективность пробиотика Линекс[®] в качестве средства профилактики ААД. Это продемонстрировано в ряде клинических исследований [35-37]. Так, в слепом плацебо-контролируемом исследовании при диарее, обусловленной длительной противомикробной терапией, или диарее неустановленной этиологии высокая эффективность пробиотика (прекращение диареи менее чем через 3 дня лечения) была отмечена у 80% пациентов, у остальных 20% эффект также был достаточно выраженным – диарея прекратилась в течение 3-5 дней после начала лечения [35]. Аналогичные результаты получены и в исследовании с участием детей в возрасте до 7 лет с разными формами острых кишечных инфекций и дисбиозом с преобладанием условно-патогенной флоры (клебсиелла, протей, стафилококк, гемолизующая кишечная палочка и др.) [36].

Заболевания желудочно-кишечного тракта. В клинических исследованиях с участием пациентов с язвенной болезнью было показано, что ввиду возможности возникновения побочных эффектов, связанных с дисбиотическими изменениями в кишечнике, в схему терапии рационально включать пробиотики, в частности *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, содержащие антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, что позволяет заселять ими кишечник на разных уровнях [38].

Несколько позднее О.В. Добровольский и С.Ю. Серебров [39] отметили, что конкурентными преимуществами *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, применяемых для коррекции возможных при лечении язвенной болезни изменений микрофлоры кишечника, являются высокая функциональная активность и способность к адгезии, устойчивость к действию кислотной-пептической среды желудка и антибиотикорезистентность, позволяющие применять указанные штаммы одновременно с антибактериальными препаратами.

Заслуживающие внимания результаты были получены в крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором было изучено влияние *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12[®]) на частоту дефекации и абдоминальный дискомфорт [40]. В исследовании приняли участие 1248 взрослых здоровых лиц с низкой частотой дефекации в неделю и абдоминальным дискомфортом. После 2 недель вводного периода пациенты были рандомизированы на 3 группы. Пациенты первой группы получали капсулы с пробиотиком ВВ-12[®] в дозировке 1×10⁹ КОЕ/сутки; второй группе были назначены капсулы с ВВ-12[®] в дозировке 10×10⁹ КОЕ/сутки; пациенты третьей группы получали капсулы с плацебо. Длительность лечения составляла 4 недели.

Отношение шансов (ОШ) увеличения частоты дефекаций на ≥50% по сравнению с показателем до лечения среди получавших пробиотик составило 1,31 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,98-1,75; P=0,071), при этом доза пробиотика не оказывала влияния на частоту дефекации [40]. В ходе исследования было установлено значимое влияние изучаемого лечения на среднее количество дефекаций (P=0,0065), при этом частота дефекации была статистически достоверно выше в группах применения пробиотиков по сравнению с плацебо на протяжении 4 недель лечения [40]. Влияние на частоту дефекации было сопоставимым между группами, принимавшими разные дозы пробиотиков, что свидетельствует о достижении предельно желаемого эффекта при использовании ВВ-12[®] в дозе 1×10⁹ КОЕ/сутки. Было также установлено отсутствие различий между группами по влиянию на абдоминальный дискомфорт, что свидетельствует о хорошем профиле переносимости пробиотика ВВ-12[®] [40].

Ранее была продемонстрирована эффективность и целесообразность назначения *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium* при антихеликобактерной терапии. В исследовании с участием 334 детей с гастритом или язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки добавление *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium* к антихеликобактерной терапии позволяло значительно снизить частоту ее побочных эффектов [41], которые наблюдались в 2,2 раза реже у пациентов, получавших указанные штаммы, по сравнению с детьми, не принимавшими препарат. У детей, не получавших это лекарственное средство, наиболее частыми побочными эффектами были диарея (61%), метеоризм (31%) и запор (9%). В основной группе не было отмечено запоров, диарейный синдром был выражен значительно меньше, отмена антибактериальных препаратов детям, получавшим *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, не потребовалась [41].

Острые вирусные респираторные заболевания. Обращают внимание результаты, полученные в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного у здоровых детей первого года жизни [42]. В нем изучали влияние использования *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12[®]) на риск возникновения острых инфекционных заболеваний. В исследовании приняли участие 109 детей в возрасте 1 месяца, которые были случайным образом распределены для получения *B. lactis* ВВ-12[®] (n=55) или плацебо (n=54) до достижения ими 8 месяцев. В ходе исследования не было зарегистрировано статистически достоверных различий между сравниваемыми группами по частоте возникновения симптоматики со стороны ЖКТ, частоте развития острого среднего отита или использования антибиотиков. В то же время достоверно меньшее количество эпизодов инфекций дыхательных путей было отмечено у детей, получавших *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12[®]) по сравнению с контрольной группой (65 против 94%, отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,53-0,89; P=0,014) [42]. Таким образом, результаты данного исследования еще раз подтвердили профилактическую эффективность пробиотиков, а именно *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12[®]) в отношении инфекций дыхательных путей.

Атопический дерматит. По данным многочисленных исследований было продемонстрировано, что перинатальное применение пробиотиков эффективно для первичной профилактики атопического дерматита в раннем детском возрасте [43]. В то же время долговременные эффекты от применения пробиотиков на развитие и течение атопического дерматита и других аллергических заболеваний значительно менее изучены. Ранее опубликованные данные свидетельствуют о статистически достоверном снижении кумулятивной частоты развития атопического дерматита у детей к возрасту 2 лет после получения их матерями пробиотиков [43]. Отмечена тенденция к более низкой частоте развития атопического дерматита в группе пробиотиков по сравнению с плацебо (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,39-1,07; P=0,086; число больных, которых необходимо лечить – NNT=10). Эти различия оказались статистически достоверными при проведении заключительного анализа (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,25-0,92; P=0,027; NNT=6) [43]. Распространенность астмы, атопической сенсibilизации и общая частота развития аллергического риноконъюнктивита между сравниваемыми группами статистически достоверно не различались [43].

Таким образом, данное долговременное исследование продемонстрировало, что употребление пробиотиков только матерью может быть достаточным для длительного профилактического эффекта в отношении кумулятивной частоты развития атопического дерматита, но не других аллергических заболеваний.

Приведенные в этом обзоре данные позволили обобщить позитивное влияние штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12[®]) у детей (табл. 3).

Таблица 3. Доказанные эффекты, обусловленные приемом штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12[®]) у детей

Направление воздействия	Эффект
Воздействие на микрофлору кишечника	Нормализация пищеварительной микрофлоры и коррекция функциональных нарушений при таких пищеварительных расстройствах, как колики, газообразование, диарея, нарушение дефекации (запор, диарея)
Укрепление иммунной системы	Снижение риска развития простудных заболеваний, усиление ответа на сезонную вакцинацию против гриппа: <ul style="list-style-type: none"> • у детей, получающих <i>B. animalis</i>, достоверно реже развивались респираторные инфекции; • у детей, получающих <i>B. animalis</i> в течение 2 недель, а затем привитых против гриппа, зафиксирован достоверно лучший ответ на сезонную вакцинацию против гриппа
Профилактика диареи у детей раннего возраста	Прием <i>B. animalis</i> статистически достоверно снижает частоту развития острой диареи и распространения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста
Влияние на развитие ребенка	Нормальные темпы роста и прибавки массы тела
Профилактика антибиотикассоциированной диареи у детей	Снижение риска возникновения антибиотикассоциированной диареи у детей грудного возраста

Литература

1. Бельмер С.В., Печуров Д.В. Римский консенсус IV: Современный взгляд на функциональные расстройства органов пищеварения. Вопросы детской диетологии. 2016; (5): 42-49.
2. Майданник В.Г. Римські критерії IV (2016): Що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 10(1): 8-18.
3. Huys J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1456-1468.
4. Benninga M.A., Nurko S., Faure C. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology 2016; 150(6): 1443-1455.
- ... 43. Simpson M.R., Dotterud C.K., Storro O. et al. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. BMC Dermatol. 2015; 15(1): 13.

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

4-59-ЛИН-ОТС-0818