

**УДК 615.33.065:616.33/.34-08-039.71.-053.2****ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ И СИМБИОТИКИ  
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ****В.Г. Майданник****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца**

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% от общего количества клеток человеческого организма и находящихся во взаимодействии друг с другом [1, 2].

Особенно важное значение имеет желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), который содержит целый ряд комменсальных микробов, действующих как отдельная экосистема. Желудочно-кишечную микрофлору можно рассматривать как отдельный орган в органе, способствующий пищеварению хозяина, регулировке развития кишечного ангиогенеза, защите от патогенов и развитию иммунного ответа [1].

Нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций, обеспечивающих колонизационную резистентность, антиоксическое действие, поддержание оптимального уровня метаболических и ферментативных процессов, иммунного статуса, антимутагенной и антиканцерогенной активности [1].

В последние годы пробиотические препараты все чаще стали применяться при комплексной терапии ряда патологических состояний, протекающих на фоне нарушенной нормальной микрофлоры организма человека. Причем, если в 1954 году база данных PubMed по ключевому слову «Probiotics» содержала только 2 публикации, то по состоянию на 30 ноября 2017 года – 17372 публикации.

Общеизвестно, что И.И. Мечников в 1907 году, после проведения исследований, первый в мире оценил значение открытия болгарского студента Стамена Григорова, показал положительное значение для организма болгарской молочнокислой палочки (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*). Ещё в 1905 году И.И. Мечников, как директор

Института Пастера, пригласил молодого болгарина в Париж, чтобы он прочёл лекцию о своём открытии перед светилами микробиологии того времени. И.И. Мечников лично повторил исследования Стамена Григорова, чтобы убедиться в их состоятельности [3]. В 1908 году, в годовщину французской академии наук, он опубликовал статью «Несколько слов о кислом молоке» [4]. 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 болгарским йогуртом (в Болгарии его называют кисело мляко – «кислое молоко»). В своих трудах И.И. Мечников стал пропагандировать широкой общественности полезность болгарского йогурта. Сам он до конца жизни регулярно употреблял не только молочнокислые продукты, но и чистую культуру болгарской палочки.

Термин «пробиотики» впервые предложили использовать в медицинской литературе Lilly и Stillwell в 1965 году [5]. Однако термином «пробиотик» называли вещества, произведенные микроорганизмами, которые способствуют росту других микроорганизмов.

С тех пор предложено множество определений понятия «пробиотики». Наиболее общепринятым является определение, приведенное недавно, но, вероятно, не последнее...

«Живые микроорганизмы, которые, когда вводятся в адекватных количествах, оказывают пользу здоровью хозяина» («Live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host»). Следовательно, пробиотики – это непатогенные живые микроорганизмы, оказывающие положительное влияние на здоровье организма хозяина при употреблении в адекватных количествах [6, 7].

Пребиотики – неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые в неизменном виде достигают толстой кишки, где избирательно стимулируют рост и жизнедеятельность полезных бифидо- и лактобактерий [8].

В данном определении, ставшем классическим, важно подчеркнуть и объяснить два принципиальных момента: а) речь идет о неперевариваемых (неферментируемых) нутриентах; б) об их избирательном воздействии на полезную микрофлору. Что касается первого пункта, то здесь важно подчеркнуть следующее: пребиотики – это низкомолекулярные сахара, состоящие из двух или более молекул, которые соединены между собой хотя бы одной бета-гликозидной связью. Именно наличие бета-гликозидной связи в цепочке моносахаров и делает тот или иной углевод пребиотиком. В пищеварительной системе человека отсутствует бета-гликозидаза, фермент, расщепляющий бета-гликозидные связи сложных сахаров и превращающих их в простые сахара, легко усваиваемые организмом.

Таким образом, пребиотики с точки зрения органической химии, это всегда сахара бета-гликозиды. Относительно избирательности пребиотиков, то есть их стимулирующем воздействии на полезную микрофлору кишечника, нужно отметить картину, прямо противоположную физиологии человека. Кисломолочные бактерии, в отличие от человека, синтезируют в своих клеточных мембранах бета-гликозидазу. Таким образом, пребиотики с точки зрения микробиологии, это такие сахара, которые способна утилизировать (ферментировать) только полезная микрофлора кишечника, которые являются их пищевым субстратом, источником энергии роста и жизнедеятельности.

Симбиотики представляют собой препараты, содержащие одновременно пробиотик и соответствующий данному виду бактерий пребиотик, что обеспечивает их синергизм [9, 10]. При этом синбиотический продукт демонстрирует как пребиотический, так и пробиотический эффекты.

**Чтобы микроорганизм получил статус пробиотика, он должен отвечать следующим минимальным требованиям, к которым относятся:**

- Точная таксономическая идентификация;
- Нормальный представитель микрофлоры человека;
- Отсутствие патогенности и токсичности;
- Устойчивость к действию желудочного сока и желчи;
- Способность к персистенции, хотя бы короткий интервал времени, в желудочно-кишечном тракте;
- Способность влиять на местную метаболическую активность;
- Способность к адгезии к эпителиальным клеткам;
- Взаимодействовать с резидентной флорой;
- Продуцировать антибиотикоподобные вещества;
- Антагонизм (in vivo) к патогенным микроорганизмам;
- Способность изменять иммунологическую реактивность;
- Положительно влиять на состояние здоровья, подтвержденное в клинических исследованиях;
- Генетическая стабильность.

**Механизм действия пробиотиков.** Положительное влияние пробиотиков включает в себя либо сокращение продолжительности действия инфекции, либо снижение восприимчивости к патогенам. Механизмы, благодаря которым пробиотические препараты способствуют достижению ряда физиологических эффектов в организме хозяина, весьма разнообразны. Известно, что пробиотическим препаратам свойственны иммунологические и неиммунологические аспекты действия. Пробиотические препараты воздействуют на кишечную микрофлору путем стимуляции иммунных механизмов слизистой оболочки тонкой кишки и активизации неиммунных механизмов вследствие антагонизма/конкуренции с потенциальными патогенными микроорганизмами.

Иммунные механизмы положительного влияния пробиотиков на организм хозяина таковы: активизируют локальные микрофаги для дальнейшей презентации антигена В-лимфоцитам, увеличивают синтез секреторного иммуноглобулина А, модулируют содержание цитокинов, а также индуцируют развитие гипореактивности к пищевым аллергенам.

Среди неиммунных эффектов наибольшее значение имеют следующие воздействия: изменяют местное рН, создавая неблагоприятные условия для развития патогенных микроорганизмов, продуцируют бактериоцины, ингибирующие рост патогенной микрофлоры, удаляют свободные радикалы, стимулируют продукцию муцина слизистой оболочки кишечника, улучшают функционирование интестинального барьера, конкурируют за адгезию со слизью и эпителием с патогенами и модифицируют патогенные бактериальные эндотоксины.

В настоящее время большинство пробиотиков зарегистрированы в качестве пищевых добавок, и поэтому они не должны отвечать требованиям к качеству медицинских препаратов. Исследования механизмов действия отдельных штаммов и проведение клинических испытаний с продуктами для коммерческого использования являются обязательными. Действие штамма *in vivo* может быть прямо противоположным действию *in vitro*. Действие одного штамма не может быть перенесено на другие штаммы, даже если они принадлежат к одному виду. Для медицинского использования могут рекомендоваться только продукты с достаточной доказательной базой. Так как некоторые коммерческие продукты являются комбинацией различных штаммов, обязательно проведение клинических испытаний для каждого комбинированного продукта, потому что различные штаммы могут взаимодействовать или действовать друг против друга.

Кроме того, учитывать стоит дозировку и длительность приёма, потому что различная дозировка и различная длительность приёма могут оказывать разное действие.

Пробиотические препараты имеют разнообразную форму выпуска – в виде таблеток, капсул, пакетиков, флаконов, а также молочнокислых продуктов. В настоящее время

не существует единой одинаковой эффективной суточной дозы для всех пробиотиков, разовая и суточные дозы каждого пробиотического агента подбирают на основании результатов рандомизированных клинических испытаний. Несмотря на то, что в большинстве случаев одна доза пробиотика варьирует от 1 до 10 миллиардов бактерий, некоторые препараты имеют более низкую концентрацию микробных тел (штамм *Bifidobacterium infantis* рекомендуют в суточной дозе 100 миллионов КОЕ) или более высокое содержание микроорганизмов (штамм VSL#3 назначают в суточной дозе 300-450 млрд КОЕ).

**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.1).

Таблица 1

**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> подтип <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>		

Одним из наиболее перспективных аспектов является использование многокомпонентных пробиотиков, содержащих биологически активные штаммы, оказывающих влияние на несколько звеньев патогенеза. Как известно, современный подход к разработке подобных препаратов подразумевает, во-первых, применение микроорганизмов в сочетаниях и, во-вторых, выпуск их в капсулированной форме, допускающей длительное хранение при обычной температуре. Поэтому практический опыт показывает, что наибольший эффект достигается при использовании комплексных средств, которые содержат сразу несколько видов бактерий. В частности, на наш взгляд, определенными преимуществами в клинической практике обладают многокомпонентные пробиотики, содержащие наиболее физиологичную для тонкой и толстой кишок микрофлору.

Бифидобактерии – это анаэробные бактерии, морфологически представляющие собой чрезвычайно вариабельные по форме грамположительные неспорообразующие палочки, несколько изогнутые, булабовидные и часто разветвленные. Концы клеток бифидобактерий могут быть раздвоены, утончены 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. 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 детей, находящихся на естественном вскармливании, к 5-20-му дню после рождения.

Лактобациллы представляют собой неспорообразующие грамположительные палочки, обычно правильной формы, длинные, иногда кокковидные, располагающиеся в коротких цепочках или поодиночке. Еще И.И. Мечников считал, что нормальная микрофлора покрывает слизистую биопленкой подобно перчатке. Важным является наружный S-слой лактобацилл, определяющий адгезию этих бактерий на эпителии. Лактобациллы заселяют организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Средой их обитания являются различные отделы желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и заканчивая толстой кишкой, где они поддерживают pH на уровне 5,5-5,6. Присутствуя постоянно в организме, в ряде периодов жизни девочек и женщин репродуктивного возраста они являются преобладающей микрофлорой вульвы и вагины. Лактобациллы удается обнаружить в молоке лактирующих женщин.

Лактобактерии в процессе жизнедеятельности вступают в сложное взаимодействие с другими микроорганизмами, в результате чего подавляются гнилостные и гноеродные условно-патогенные микроорганизмы, в первую очередь протеи, а также возбудители острых кишечных инфекций. В процессе нормального метаболизма они способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и вещества с антибиотической активностью, представленные различными типами бактериоцинов, составной частью которых является белковый или полипептидный компонент, ответственный за бактерицидную активность. В отличие от антибиотиков бактериоцины имеют сравнительно узкий спектр действия, направленный против родственных видов. Молекулярная масса всех изученных бактериоцинов грамположительных бактерий (в том числе лактобактерий и бифидобактерий) колеблется от  $10^3$  до  $10^7$ . Термостабильность бактериоцинов варьирует в зависимости от степени их очистки, величины pH, ионной силы и конформации белковой составляющей.

Лактобациллы в кооперации с бифидобактериями являются вторым основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности открытых полостей организма хозяина.

Рассмотрим возможности и эффективность использования пробиотиков в предотвращении и лечении заболеваний.

**Острый инфекционный гастроэнтерит.** Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по частоте только гриппу и острым респираторным инфекциям. В последние годы вирусные агенты занимают ведущее место среди этиологических факторов ОКИ у детей во всем мире. В настоящее время около 70-80% всех случаев инфекционной диареи имеют вирусное происхождение. Наиболее распространённым патогеном является ротавирус [1, 2]. Число бактериальных кишечных инфекций значительно снизилось и составляет 7-10%. Увеличилось число микст-инфекций (вирусно-бактериальных) до 15-17%.

Значительная доля среди ОКИ неустановленной этиологии принадлежит вирусным гастроэнтеритам, которые занимают одно из ведущих мест в структуре ОКИ, особенно у детей раннего возраста.

Наилучшей защитой против инфекций грудных младенцев является кормление грудью, потому что в грудном молоке имеются иммуногенные факторы, к которым относятся пробиотики. Поэтому кормление грудью должно максимально поощряться. Согласно этим данным, разработаны питательные смеси (или так называемые формулы) на основе коровьего молока, которые имитируют влияние кормления грудью на иммунитет путём добавления пробиотиков.

Пробиотики в основном изучались с точки зрения возможности предотвращения острой инфекционной диареи. Обширные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) показали достаточно слабый эффект, который имеет статистическое значение, однако его клиническое значение под вопросом.

В исследовании с участием детей с недостаточным питанием из Индонезии показано, что *Lactobacillus reuteri* предотвращает развитие диареи. Было опубликовано много рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *Bifidobacteria lactis*, по отдельности или в комбинации со *Streptococcus thermophilus* и *L. reuteri*, *L. rhamnosus* (не GG) и *L. acidophilus*, по отдельности или в сравнении друг с другом, в предотвращении диареи в центрах социального обслуживания по всему миру. Данные об их эффективности в предотвращении диареи в таких условиях не являются особо убедительными, хотя данные об их эффективности в предотвращении инфекций верхних дыхательных путей немного лучше [11].

Приём *L. reuteri* DSM 17938 у госпитализированных детей не повлиял на общую встречаемость нозокомиальной диа-

реи, включая ротавирусную инфекцию [12]. Желудочно-кишечные инфекции в группе детей, принимавших плацебо, встречались в три раза чаще, чем в группе, принимавшей пробиотика [13]. Поэтому употребление обогащённого штаммом пробиотика *L. fermentum* CECT5716 молока человека хорошо переносится и безопасно в период от 1 до 6 месяцев жизни. Кроме того, употребление этой смеси может улучшить здоровье детей, уменьшая частоту встречаемости желудочно-кишечных инфекций [13].

Эксперты Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) пришли к выводу, что данных, говорящих в пользу применения смеси, обогащённой пробиотиками, для детей недостаточно, в основном, потому что данные об эффективности этого продукта были недостаточно убедительными [14]. С другой стороны, в нескольких исследованиях продемонстрирована польза данного продукта, хоть и проявлявшаяся на разных конечных точках и не всегда статистически значимая. О значительных побочных эффектах не сообщалось. Выводы Американской академии педиатрии достаточно похожи: «Имеющиеся данные не говорят в пользу стандартного использования пробиотиков для предотвращения нозокомиальной ротавирусной диареи у детей в педиатрических центрах» [15]. Однако могут существовать особые обстоятельства, когда использование пробиотиков у детей в педиатрических стационарных лечебных заведениях может принести пользу [15].

Таким образом, данные об использовании пробиотиков для предотвращения острого гастроэнтерита ограничены, новых данных также нет. В некоторых исследованиях установлено, что некоторые смеси способствовали предотвращению желудочно-кишечных инфекций, но в других исследованиях такая информация не подтверждалась [16].

Все обсуждаемые исследования проводились при участии младенцев и детей. Во главе угла при лечении острого гастроэнтерита стоит пероральная регидратация и быстрое повторное питание. Для оптимизации лечения диареи и установления приоритетов исследований на глобальном уровне необходимо больше данных. К таким приоритетам относится переоценка терапевтических методов [17]. Терапевтические стратегии необходимо оценить в различных условиях, кроме того требуются фармакоэкономические анализы, основанные на специфических для конкретной страны данных. Введение новых методов в клиническую практику может произойти в результате изменения руководств на местном уровне с учётом их стоимости [17].

Целью лечения пробиотиками является ускорение нормализации желудочно-кишечной микрофлоры и сокращение длительности острой диареи. Количество исследований хронической диареи инфекционной природы ограничено; в большинстве исследований рассматривались *Saccharomyces boulardii*. Большинство исследований бактериальных пробиотиков проводилось в развитых

странах, после проведения мета-анализа сделан вывод, что *L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* и *L. bulgaricus* демонстрируют эффективность. Сообщалось о такой же эффективности *L. reuteri* DSM 17938: она сокращала продолжительность диареи почти на 24 часа [18]. Чем больше штаммов изучается, тем клинически значимее становится их специфика. Штамм ST11 *Lactobacillus paracasei* не действует на ротавирусную диарею, но улучшает исход при не ротавирусной диарее [19].

*Bifidobacteria longum* subsp. *infantis* CECT 7210 может считаться пробиотиком, способным ингибировать ротавирусную инфекцию [20]. С использованием пробиотиков можно также сократить количество рецидивов диареи [18]. Существует потребность в исследованиях для сравнения эффективности различных штаммов. Недавно сообщалось об исследовании, в котором сравнивались *L. reuteri* и *L. casei* CRL431 [10], в котором предполагалась эффективность первой.

*Saccharomyces boulardii*, пробиотические дрожжи, были впервые изучены более 15 лет тому назад, когда было продемонстрировано значительное уменьшение длительности симптомов. В нескольких двойных, слепых, проспективных, рандомизированных исследованиях детей с острым гастроэнтеритом, проведённых в дальнейшем, систематически показывалось значительное улучшение симптомов после приёма *S. boulardii* по сравнению с плацебо. При приёме *S. boulardii* продолжительность диареи также снижается на 1 день. Эффективность *S. boulardii* недавно была подтверждена исследованием, проведённым в Индии [21].

В Кокрановский обзор 2010 года вошло 63 исследования, 56 из которых было проведено при участии младенцев и маленьких детей, всего 8014 участников. Сделан вывод, что наряду с регидратацией, пробиотики являются безопасным методом лечения с чётким положительным эффектом для пациента, который выражается в уменьшении продолжительности острой инфекционной диареи и уменьшении частоты стула [22]. Средняя разница в продолжительности диареи составила 24,76 ч (95% доверительный интервал 15,9-33,6 ч; n=4555, 35 исследований), риск развития диареи, длящейся  $\geq 4$  дней, составил 0,41 (95% ДИ 0,32-0,53; n=2853, 29 исследований), а средняя разница в частоте стула на 2-й день составила 0,80 (95% ДИ 0,45-1,14; n=2751, 30 исследований) [22]. В рекомендациях для терапевтов в США пробиотики характеризуются как полезный метод лечения острого гастроэнтерита [23]. Но для составления руководства по использованию отдельных пробиотиков в конкретных группах пациентов необходимо проведение большего количества исследований [22].

Считается, что пробиотики более эффективны, если они принимаются на ранних стадиях диареи, а также являются более полезными для здоровых младенцев и маленьких детей с водянистым стулом, вызванным вирусным гастроэнтеритом, но не инвазивными бактериальными

инфекциями [14]. Уменьшение продолжительности диареи, а также периода госпитализации, указывает на важную социальную и экономическую полезность пробиотиков в комбинации с раствором для пероральной регидратации, поскольку снижается потребность в дополнительном консультировании и одновременном приёме препаратов, пробиотики (и синбиотики) считаются экономически выгодными [24]. В нескольких исследованиях использования пребиотиков для лечения острого инфекционного гастроэнтерита получен отрицательный результат [25]. Однако в самом последнем обзоре *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii* называются первоочередными пробиотиками [26].

Пробиотикотерапию при остром инфекционном гастроэнтерите рекомендуется назначать с первого дня заболевания. Длительность курса 10-14 суток, однако она показана и в периоде реконвалесценции для восстановления нормальной микрофлоры кишечника на протяжении 2-3 недель [27, 28].

Таким образом, по данным проведенного исследования видно, что у детей, больных вирусным (например, аденовирусным и др.) гастроэнтеритом назначение антибиотиков нецелесообразно. Препаратами выбора стартовой терапии являются сочетание пероральной регидратации с энтеросорбентами и пробиотиками в возрастных дозах [29].

Следовательно, существуют надёжные данные, подтверждающие эффективность некоторых штаммов пробиотиков в предотвращении нозокомиальной диареи и снижении продолжительности инфекционного гастроэнтерита. Однако, об эффективности можно говорить только в случае проведения хорошо спланированных исследований с коммерческими продуктами.

**Антибиотико-ассоциированная диарея.** Известно, что лечение антибиотиками нарушает желудочно-кишечную микрофлору, что приводит к возникновению целого ряда клинических симптомов, в особенности – диареи. Частота встречаемости антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей при первичной медико-санитарной помощи составляет 10%, независимо от причины лечения антибиотиками [29а]. Однако, у подавляющего большинства пациентов ААД выражено от слабой до умеренной формы, поэтому госпитализация требуется в редких случаях.

Сводные данные об относительном риске, полученные в результате мета-анализа 63 рандомизированных контролируемых исследований при участии 11811 пациентов говорят о статистически значимой взаимосвязи между приёмом пробиотиков и устранением ААД (относительный риск 0,58, 95% ДИ 0,50-0,68,  $P < 0,001$ ; количество пациентов, требующих лечения – 13, 95% ДИ 10,3-19,1) [30]. В результате другого мета-анализа сделан вывод, что в лечении нуждалось 8 пациентов [31]. Данные анализа заданных подгрупп говорят о том, что снижение риска развития ААД связано с использованием *L. rhamnosus GG* (95% ДИ 0,15-0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07-0,6) и *B. lactis*, а также

*Str. thermophilus* (95% ДИ 0,3-0,95) [31]. У шести пациентов из семи, у которых в результате приёма антибиотиков могла бы развиваться диарея, может возникнуть ААД при приёме пробиотиков [32]. Только эффективность *S. boulardii* доказана для борьбы с инфекцией *Clostridium difficile* [33]. Недавнее крупное одноцентровое исследование показало, что *S. boulardii* не эффективно для предотвращения развития ААД или инфекции *C. difficile* у пожилых пациентов [34].

Несмотря на неоднородность штаммов пробиотиков, а также дозировки и длительности лечения, а также качества исследований, все данные в совокупности говорят о защитном действии пробиотиков в предотвращении ААД [14, 34-36]. Являются ли пробиотики эффективным методом предотвращения инфекции *C. difficile* остаётся спорным вопросом [36]. Ни в одном исследовании, в ходе которого наблюдались побочные эффекты, не говорилось о тяжёлых побочных эффектах [33].

Чтобы определить, какие пробиотики наиболее эффективны для конкретных групп пациентов и антибиотиков, требуется проведение большего количества исследований [30].

Почти все исследования сосредотачиваются на предотвращении ААД; данных об эффективности пробиотиков при лечении ААД нет, за исключением очень ограниченных данных о применении *S. boulardii* для лечения диареи, вызванной *C. difficile*. Доказана эффективность *Saccharomyces boulardii* при вторичной профилактике; роль этих организмов в первичной профилактике определена достаточно скудно [37]. Рандомизированных контролируемых исследований применения пробиотиков в лечении ААД у детей не проводилось [14].

Таким образом, в литературе имеются данные об эффективности отдельных пробиотических микроорганизмов для профилактики ААД. *Saccharomyces boulardii* могут быть также эффективны для лечения колита, вызванного *C. difficile*.

**Диарея путешественников.** Диарея путешественников является частым заболеванием со значительным социально-экономическим влиянием, которое не было достаточно хорошо изучено. Данные об этом заболевании у детей отсутствуют. Это одна из тех тем, обзоров по которой опубликовано больше, чем оригинальных исследований. В обзоре литературы McFarland пришёл к выводу, что существуют сопоставимые данные об эффективности *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114001 и *S. boulardii*, а данных об эффективности *L. acidophilus* нет [39]. В целом, количество исследований слишком маленькое для того, чтобы составлять рекомендации [40]. Kollaritsch et al. [41] в одном из нескольких недавних исследований, в которых изучалась роль пробиотиков в профилактике диареи путешественников, пришли к выводу, что «большинство случаев диареи путешественников вызваны бактериями. Методами лечения диареи путешественника являются лоперамид и антибиотик. Действие профилактических мер, таких как соблю-

дение норм гигиены, носит ограниченный характер. В некоторых ситуациях можно рассмотреть возможность профилактического приёма антибиотиков или вакцин для предотвращения развития диареи путешественника» [41]. Вероятно, для такого показания невозможно рекомендовать пробиотики. При этом исследований по предотвращению диареи путешественника у детей не проводилось.

**Воспалительное заболевание кишечника.** В патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), например болезнь Крона, язвенный колит и др., большое значение придается нарушению баланса между патогенными и непатогенными микроорганизмами в просвете кишечника, поэтому пробиотики привлекают пристальное внимание исследователей и при этих заболеваниях. Хотя данных исследований при участии детей мало, а доказательств их полезности недостаточно, почти 80% детей с ВЗК регулярно принимают пробиотики.

Результаты изучения эффективности пробиотиков при ВЗК, проведенные до 2006 года, были обобщены в обзоре Е.А. Ушкаловой [41а]. В частности, в исследовании с участием 40 пациентов был продемонстрирован благоприятный эффект комбинированного препарата VSL-3, содержащего смесь разных 3 штаммов бифидо- (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) и 4 штаммов лактобактерий (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*) и 1 штамма *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, в отношении предотвращения рецидива болезни Крона (БК). Так, эндоскопические признаки рецидива заболевания наблюдались у 10% пациентов, получавших пробиотик, по сравнению с 40% при приеме 5-аминосалициловой кислоты [41а]. Однако, в другом исследовании не удалось показать способность *Lactobacillus* GG и *Lactobacillus johnsonii* предотвращать рецидив БК у больных, перенесших хирургическое вмешательство. Но это исследование включало лишь 11 пациентов, 6 из которых исследование не завершили [41а]. Отрицательные результаты были получены и в плацебо-контролируемом исследовании по оценке способности *Lactobacillus* GG предотвращать рецидив БК в послеоперационном периоде у больных, перенесших полную резекцию кишечника [41а]. *Lactobacillus johnsonii* штамм LA1 также не превосходил плацебо по способности предупреждать рецидив у этой категории пациентов [41а]. Авторы Кокрановского систематического обзора, опубликованного в 2006 г., пришли к заключению, что имеющиеся в настоящее время данные не позволяют судить о значении пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при БК [41а].

Пробиотики были изучены и у пациентов с активной БК, но на основании результатов этих исследований нельзя сделать определенные выводы [41а].

Результаты клинических исследований пробиотиков у больных с язвенным колитом (ЯК) более убедительны. Практически во всех из них показано клиническое или эндоскопическое улучшение, а также снижение экспрессии

провоспалительных цитокинов под влиянием пробиотиков [41a]. В нескольких РКИ отмечена эффективность пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при ЯК [41a]. Непатогенные *E. coli* (штамм Nissle 1917) в поддержании ремиссии были сопоставимы по эффективности с месалазином.

Комбинированный препарат VSL-3 при назначении в очень высоких дозах в течение 6 недель индуцировал ремиссию у 77% пациентов с активным легким или среднетяжелым ЯК [41a]. В контролируемом исследовании, включавшем 187 пациентов, продемонстрирована эффективность *Lactobacillus GG* в поддержании ремиссии у таких больных [41a]. Частота рецидива через 6 и 12 месяцев не отличалась в группах, получавших *Lactobacillus GG*, 5-аминосалициловую кислоту или их комбинацию.

Недавно было показано, что при ЯК клизмы с *L. reuteri* могут быть эффективным методом борьбы с дистальным колитом [42], а приём смеси пробиотиков VSL-3 может быть эффективным для достижения ремиссии и снижения количества рецидивов [43]. Что касается ВЗК у взрослых, то в недавнем обзоре утверждается об установленной в ходе нескольких исследований пользе некоторых пробиотиков при илеите и ЯК, хотя имеющиеся данные для БК не такие многообещающие [44]. До сих пор количество хорошо спланированных РКИ использования пробиотиков при лечении ВЗК ограничено [45]. Возможным стало только проведение мета-анализа ограниченного количества исследований, в ходе которого общий уровень риска составил: 2,70 (95% ДИ 0,47-15,33) при достижении ремиссии при активном ЯК путём приёма молока, ферментированного с бифидобактериями по сравнению с плацебо или отсутствием дополнительного лечения ( $n=2$ ), 1,88 (95% ДИ 0,96-3,67) – при достижении ремиссии при активном ЯК путём приёма пробиотика VSL-3 по сравнению с плацебо ( $n=2$ ), 1,08 (95% ДИ 0,86-1,37) – при профилактике рецидива при неактивном ЯК с *Escherichia coli* Nissle 1917 по сравнению со стандартным лечением ( $n=3$ ), 0,17 (95% ДИ 0,09-0,33) – при профилактике рецидива у пациентов с неактивным ЯК и илеоанальным анастомозом с формированием резервуара путём приёма пробиотика VSL-3 по сравнению с плацебо, 1,21 (95% ДИ 0,57-2,57) – при предотвращении эндоскопического рецидива при неактивной БК путём приёма *L. rhamnosus GG* по сравнению с плацебо ( $n=2$ ), а также 0,93 (95% ДИ 0,63-1,38) при предотвращении эндоскопического рецидива при неактивной БК путём приёма *L. johnsonii* по сравнению с плацебо ( $n=2$ ) [45].

Другие независимые хорошо спланированные лечения, основанные на анализе исходных групп лечения, также поддерживают многообещающие результаты применения *E. coli* Nissle у пациентов с неактивным ЯК, а также продукта из нескольких организмов VSL-3 – у пациентов с активным ЯК и неактивным илеитом. Имеющиеся данные не говорят в пользу применения пробиотиков при БК [45]. Для поддержания использования пробиотиков в качестве стандарт-

ной терапии требуется проведение хорошо спланированных обширных РКИ применения пробиотиков для лечения пациентов с ВЗК [46]. На основании имеющихся данных можно утверждать, что дополнительное использование пробиотика VSL-3 для достижения и удержания ремиссии при ЯК у детей не является экономически выгодным, хотя несколько ключевых параметров могли бы сделать такую стратегию лечения экономически выгодной [47].

Механизм действия пробиотиков при ВЗК множественный и может включать: 1) угнетение роста патогенных микроорганизмов; 2) улучшение барьерной функции эпителия и слизистой оболочки; 3) иммунорегулирующее действие; 4) даун-регуляцию секреции провоспалительных цитокинов и др.

**Синдром раздражённого кишечника.** Существует множество литературных источников о действии пробиотиков при синдроме раздражённого кишечника (СРК) у взрослых, но в отношении детей количество данных ограничено. В Кокрановском обзоре СРК у детей за 2009 год не удалось продемонстрировать эффект пищевых волокон, а действие *Lactobacillus* на симптомы признано ограниченным по сравнению с плацебо (отношение вероятностей 1.17, 95% ДИ 0.62 - 2.21) [48].

Доказано, что именно *Lactobacillus rhamnosus GG*, а не плацебо, значительно снижает частоту и степень тяжести болей в животе по сравнению с базовыми показателями, а также влияет на проницаемость кишечника [49]. Мета-анализ показал, что по сравнению с плацебо добавление *L. rhamnosus GG* связано с большим процентом ответа на лечение в основной популяции пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями с болью в брюшной полости и подгруппе с СРК [50]. Но у детей с функциональными болями в животе или функциональной диспепсией, получавших плацебо или *L. rhamnosus GG*, различий не выявлено. В РКИ, в котором 59 пациентов принимали VSL-3 и плацебо в течение 6 недель с двухнедельной паузой, продемонстрировано превосходство VSL-3 над плацебо в плане улучшения симптомов, а также облегчении болей в животе/дискомфорта, вздутия живота и газообразования, а также улучшения семейной оценки нарушения качества жизни [50].

Таким образом, некоторые пробиотики обладают значительным потенциалом в лечении симптомов СРК и ВЗК; но их польза зависит от штамма. Чтобы прогнозировать, кто и как ответит на лечение, необходимы грамотно проведённые исследования роли пробиотиков в лечении желудочно-кишечных заболеваний, а также лабораторные исследования их механизмов действия [44].

***Helicobacter pylori*.** Многие наблюдения говорят в пользу применения пробиотиков у детей с колонизацией *H. pylori* и воспалением желудка [51], но существуют также доводы против [52, 53].

Некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium in vitro* оказывают бактерицидное действие на *H. pylori* благодаря выделению бактериоцинов или выработке органических кислот и/или ингибированию их прикрепления к

эпителиальным клеткам. Такое защитное действие подтверждено испытаниями на животных [54]. Клинические исследования очень важны, потому что результаты исследований *in vitro* не всегда могут быть воспроизведены у пациентов. Пробиотики уменьшают бактериальную нагрузку и стимулируют иммунный ответ [55]. Результаты исследований указывают на то, что пробиотики в целом не уничтожают *H. pylori*, но уменьшают плотность колонизации, таким образом, сохраняя низкое содержание патогена в желудке. Было продемонстрировано, что приём пробиотиков наряду с антибиотиками повышал процент уничтожения и/или уменьшал количество побочных эффектов антибиотиков. Во многих исследованиях установлено, что процент уничтожения *H. pylori* был умеренно выше (приблизительно на 10%), когда пробиотики сочетались с антибиотиками или ингибиторами протонной помпы [56]. Хотя *L. rhamnosus* GG, вероятнее всего, не способствует уничтожению бактерий [57], большинство видов пробиотиков и дрожжей снижали количество побочных эффектов стандартного курса лечения *H. pylori* [57, 58, 59].

Авторы мета-анализа, опубликованного в 2006 г., поддерживают применение пробиотиков при хеликобактерной инфекции, указывая, что они уменьшают бактериальную колонизацию, позволяя поддерживать низкий уровень *H. pylori* в желудке, а некоторые из них усиливают эрадикацию и уменьшают побочные эффекты антибиотиков [60].

Таким образом, в литературе предполагается, что дополнительный приём пробиотиков взрослыми приводит к повышению уничтожения бактерий приблизительно на 10%, но, к сожалению, результаты РКИ не убедительные.

**Некротический энтероколит.** Некротический энтероколит (НЭК) – это тяжёлое заболевание, которое особенно часто возникает у недоношенных детей. Предполагается, что одним из возможных этиологических факторов является аномальное развитие желудочно-кишечной микрофлоры. Об эффективности добавления *L. acidophilus* и *B. infantis* в лечении НЭК впервые сообщалось в 1999 году [61]. В обновлённом Кокрановском обзоре за 2011 год проанализированы данные 16 исследований при участии 2842 младенцев, после чего был сделан вывод, что энтеральный приём пробиотиков предупреждает развитие НЭК и смертельные случаи у недоношенных детей [62]. Данные обновлённого обзора имеющихся данных говорят в пользу изменений на практике. Для определения наиболее эффективной формулы и дозы для детей с очень маленьким весом при рождении необходимо провести больше исследований [62].

Дискуссия о необходимости систематического приёма пробиотиков недоношенными детьми продолжается. Систематический обзор Комитета США по детской хирургии и клиническим исследованиям, проведённый в 2012 году, аналогично последнему Кокрановскому обзору, говорит в пользу профилактического приёма пробиотиков недоношенными детьми весом менее 2500 г., что позволя-

ет сократить частоту проявления НЭК, а также говорит в пользу использования человеческого грудного молока, а не формулы, где это возможно. Данных, которые бы чётко говорили о пользе раннего начала лечения или медленно-го продолжения кормления, нет [63]. Однако экспертная группа диетологов и неонатологов пришла к выводу, что нет достаточного количества данных для рекомендации стандартного использования пробиотиков для снижения частоты НЭК [64]. По мнению этой группы, данные обнадёживают (уровень 2b), что оправдывает проведение дальнейших исследований эффективности и безопасности действия конкретных пробиотиков в условиях местного распространения тяжёлой формы НЭК [64]. Другие эксперты утверждают, что отказ от назначения пробиотиков младенцам для предотвращения НЭК может быть не этичным при НЭК [65].

Таким образом, дискуссия о плюсах и минусах пробиотиков в профилактике НЭК указывает на сложности переноса результатов неоднородных исследований в обоснованные на конкретных данных рекомендации. Поэтому, пока одни авторы говорят о том, что данных о преимуществе почти нет, другие утверждают, что не применение лечения, которое может спасти жизнь, до получения дополнительных данных является неэтичным.

**Запоры.** Запоры – это частая проблема в детском возрасте, на которую можно положительно повлиять с помощью пробиотиков, так как они могут улучшить микрофлору кишечника и повлиять на постоянство и частоту стула. К сожалению, результаты исследований противоречивы.

Chmielewska и Szajewska [66] недавно провели систематический обзор эффективности и безопасности пробиотических добавок при лечении запора. Для анализа были использованы всего пять РКИ с участием 266 взрослых и 111 детей, страдающих запором. У взрослых данные говорят о благоприятном воздействии определенных пробиотиков на частоту дефекации и консистенцию стула. У детей полезным оказалось использование *L. casei rhamnosus*, а не Lcr35. Учитывая ограниченность данных, интерпретировать эти результаты следует с большой осторожностью.

В одном открытом исследовании доказана эффективность *B. breve*, которая выражалась в повышении частоты стула у детей с функциональным запором [67]. Эти микроорганизмы также положительно влияли на постоянство стула, снизив количество эпизодов недержания и уменьшая боли в животе [67]. У детей с хроническим запором *L. reuteri* (DSM 17938) положительно влияла на частоту опорожнения, хотя влияния на его постоянства или на количество эпизодов плача не наблюдалось [68]. В бразильском исследовании показано положительное влияние йогурта с добавлением *B. longum* [69] на частоту стула. Ферментированный молочный продукт, содержащий штамм *B. lactis* DN-173 010 повышал частоту стула у детей с запорами, но это повышение было сравнимо с контрольной группой [70].



Таким образом, некоторые штаммы пробиотиков могут быть полезными при запорах, но дизайн исследований был слишком неоднородным для составления рекомендаций на основе их данных. Поэтому большинство исследователей считают, что в настоящее время существует потребность в проведении хорошо спланированных и качественных РКИ нефармакологического лечения детей с функциональным запором [71].

**Аллергия и атопический дерматит** являются еще одним важным направлением возможного применения пробиотиков, так как согласно одной из гипотез, причиной широкого распространения атопических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма или экзема, являются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Так, у лиц, страдающих данными заболеваниями, было обнаружено повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в кале. Однако, к сожалению, данные об эффективности пробиотиков в превенции явлений аллергии достаточно противоречивы [1а, 72].

Более 30 лет тому финскими учеными было проведено исследование [73, 74, 75], результаты которого цитируются до сих пор. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании 159 беременных женщин с атопией в анамнезе (экзема, ринит, астма у пациентки, её ближайших родственников или мужа) принимали по 2 капсулы *L. rhamnosus* GG (1x10<sup>10</sup> КОЕ в сутки) или плацебо в течение 2-4 нед. до родов. В последующие 6 месяцев кормящие грудью матери и/или непосредственно дети продолжали получать тот же препарат. Первичным конечным результатом являлась частота возникновения хронической рецидивирующей атопической экземы у ребенка (период последующего наблюдения – 2 и 4 года). При обследовании детей в возрасте 24 месяцев частота возникновения атопической экземы составляла 23% у детей, получавших пробиотик, по сравнению с 46% детей в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,51; 95%ДИ 0,32-0,84; P=0,0008). ОР риск возникновения атопической экземы при применении пробиотиков составил 0,51, а число пациентов, которое необходимо пролечить пробиотиком для предотвращения 1 случая атопической экземы – 4,5. Аналогичная тенденция отмечалась в группе детей, находившихся на естественном вскармливании (15% против 47% соответственно; ОР 0,32; 95%ДИ 0,12-0,85), а также при повторном обследовании детей через 4 года от момента начала исследования (26% против 46% соответственно; ОР 0,57; 95%ДИ 0,33-0,97). Относительный риск возникновения атопической экземы при применении пробиотиков через 4 года практически не изменился и составил 0,57, а частота положительных кожных скарификационных проб на пищевые аллергены не отличалась между группами (20% в группе лечения пробиотиком и 18% – в контрольной группе). Последний факт свидетельствует о том, что использование пробиотиков не уменьшает степень сенсibilизации

организма к пищевым аллергенам, а способствует тому, что сенсibilизация не проявляется клинически [73, 74, 75].

Аналогичные результаты получили Kim et al. [75a], которые сделали случайную выборку из 112 беременных женщин с наследственными аллергическими заболеваниями и затем давали им пробиотическую добавку или плацебо один раз в день, начиная с 4-8 недель до родов и вплоть до 6 месяцев после. Распространенность экземы у младенцев (n=68) в 1 год в группе, получавшие пробиотики, оказалась значительно ниже, чем в тех, кто принимал плацебо (18,2 против 40,0%). Между этими группами не зафиксировано отличий в уровне IgE в сыворотке или восприимчивости к пищевым аллергенам.

В Кокрановском обзоре за 2007 год рассмотрено 6 исследований при участии 1549 младенцев и сделано заключение, что не хватает данных для рекомендации добавления пробиотиков в питание младенцев для предотвращения развития аллергии или повышенной чувствительности к еде [76].

Хотя у детей наблюдалось сокращение количества случаев клинической экземы, этот эффект не был постоянным во всех исследованиях, поэтому рекомендовалось с осторожностью относиться к данным упомянутых исследований из методологических соображений [76]. Но эффективность приёма пробиотиков для уменьшения количества случаев атопического дерматита и/или аллергий может зависеть от времени вмешательства. Профилактический приём пробиотиков может быть эффективным во время беременности. Приём пробиотиков матерями уменьшил общее количество случаев АД, но на атопическую сенсibilизацию не повлиял [77].

В недавнем мета-анализе продемонстрировано, что приём лактобацилл во время беременности предотвращал появление атопической экземы у детей от 2 до 7 лет [78]. Но смесь различных бактериальных штаммов, содержащих и не содержащих лактобациллы, на развитие атопической экземы не повлияла [78]. Сообщалось об эффективности *Lactobacillus rhamnosus* HN001 при борьбе с экземой в течение первых 2 лет жизни, при этом эффект продолжался до 4 лет, а подвид *lactis* HN019 вида *B. animalis* эффекта не оказывал [79]. Поэтому важным может быть не только время приёма, но и специфичность штамма. Однако результаты мета-анализа, проведённого Pelucchi et al. [80], опровергли важность времени приёма и специфичности штамма [80]. Эти авторы пришли к выводу, что влияние пробиотиков на предотвращение атопического дерматита и IgE-ассоциированного атопического дерматита у младенцев умеренное и не зависит от времени приёма пробиотика (беременность или младенчество) и того, кто их принимает (мать, ребёнок или оба) [80]. Данные по пробиотикам и аллергии нуждаются в дальнейшем уточнении, потому что они противоречивы. Вредное влияние могут оказывать географические или генетические различия, особенно при атопическом дерматите.

В то время как некоторые исследования пользы пробиотиков в лечении атопического дерматита продемонстрировали их пользу [82], результаты большинства исследований были отрицательными. Преимущество использования *B. lactis* или *L. paracasei* при лечении экземы в качестве дополнительного местного лечения установлено не было, как и эффекта на аллергические заболевания у детей от 1 года до 3 лет [83]. В большинстве обзоров сделан вывод, что пробиотики неэффективны в снижении частоты атопического дерматита. Такие противоречивые результаты говорят о специфичности штаммов или генетическом влиянии на эффективность пробиотиков у детей с атопическим дерматитом.

В Кокрановском обзоре рассматривалось исключение продуктов из рациона пациентов с экземой, при этом большого количества данных в поддержку исключения каких-либо продуктов не обнаружено, кроме исключения яиц из рациона детей с предполагаемой аллергией на яйца, если есть признаки сенсибилизации [81]. В обзоре 13 исследований применения пробиотиков в лечении имеющейся экземы не найдено убедительных доказательств их клинического преимущества, что поддерживается последующим Кокрановским обзором [81, 84].

Таким образом, данных о преимуществе отдельных штаммов в предотвращении атопического дерматита немного, в особенности если их приём начат в последнем триместре беременности и продолжался в течение первых месяцев жизни. Убедительных доказательств преимущества использования пробиотиков в лечении уже существующей экземы не обнаружено.

**Кишечные колики** часто встречаются у детей и родители зачастую в отчаянии ищут решение этой проблемы. Влияние *L. reuteri* на этот симптом у младенцев, вскармливаемых грудью, активно исследовалось [85, 86]. Но данных об использовании *L. reuteri* у детей, получающих смеси, нет. Dupont et al. [87] исследовали эффективность другого штамма пробиотиков у детей, получающих смеси.

Таким образом, в нескольких РКИ говорится о пользе пробиотиков при лечении колик, но такие данные не всегда поддерживаются практическими результатами.

**Некишечные инфекции и другие воздействия.** Инфекции дыхательных путей (ИДП) по-прежнему остаются особенно актуальной проблемой у детей, посещающих детские коллективы. Так, у детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ), отмечается в 1,5-3,0 раза выше риск развития ИДП по сравнению с «домашними» детьми. Считается, что прием пробиотиков может улучшить иммунные свойства макроорганизма, в особенности устойчивость к инфекционным заболеваниям дыхательной системы.

В последних обзорах рассматривалось несколько исследований, чётко демонстрирующих пользу пробиотиков при лечении некишечных инфекций у детей, включая инфекции дыхательных путей и отит среднего уха [14, 15].

Профилактический приём *S. salivarius* K12 детьми с рецидивирующей стрептококковой инфекцией в анамнезе способствовал уменьшению частоты стрептококковых фарингеальных инфекций и/или тонзиллита, а также острого отита среднего уха [88].

Очень важное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование было проведено в Финляндии [89]. Целью данного исследования было определить, может ли длительное употребление молока, обогащенного лактобактериями, снизить заболеваемость ИДП (острым средним отитом, синуситом, бронхитом и пневмонией) и ЖКТ у детей, посещающих ДДУ. В исследовании участвовал 571 здоровый ребенок в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст детей 4,6 года). Дети были рандомизированы на 2 группы: первая (282 ребенка) получала молоко, содержащее 5-10x10<sup>5</sup> КОЕ/мл *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103); контрольная группа (289 детей) получала такое же по составу молоко, но без пробиотика. Исследование продолжалось 7 месяцев (в осенне-зимне-весенний период); в течение всего этого периода дети получали молоко 3 раза в день 5 раз в неделю (~260 мл молока в сутки). В процессе исследования оценивались продолжительность симптомов ИДП и симптомов со стороны ЖКТ, количество дней отсутствия в детском саду из-за болезни, частота возникновения ИДП и количество курсов антибиотиков, период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей.

Оказалось, что в группе детей, получавших молоко с *Lactobacillus* GG, отмечалось меньшее количество дней отсутствия в детском саду по болезни (4,9 против 5,8;  $P=0,03$ ); число ИДП было достоверно ниже в группе использования лактобактерий (97 против 123;  $P=0,05$ ) и на 19% меньше курсов антибиотиков при ИДП назначалось в опытной группе по сравнению с контролем (111 против 140;  $P=0,03$ ); период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей был продолжительнее в группе применения лактобактерий по сравнению с контролем (5 против 4 недели;  $P=0,03$ ), но не отмечено достоверных различий в длительности периода ремиссии симптомов поражения ЖКТ (25 против 24 недели;  $P=0,2$ ) [89].

В ходе еще одного важного многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в Израиле [90], 201 здоровый ребенок в возрасте 4-10 месяцев был рандомизирован на получение детской молочной смеси, обогащенной *L. reuteri* (первая группа, 68 детей), такой же смеси, но обогащенной *B. lactis* BB-12 (вторая группа, 73 ребенка), или просто молочной смеси (плацебо) – третья группа, 60 детей. В течение 12 недель участия в исследовании у детей, получавших пробиотики, было зарегистрировано достоверно меньше эпизодов лихорадки (0,11 против 0,27 против 0,41, соответственно,  $P=0,001$ ; BB-12 и *L. reuteri* против плацебо) и продолжительность лихорадки была меньше (0,17 против 0,86 против 0,83 соответственно,

$P=0,001$ ; *L. reuteri* против BB-12 и плацебо). В группе плацебо отмечалось достоверно большее число эпизодов диареи (0,02 против 0,13 против 0,31 соответственно,  $P=0,001$ ; *L. reuteri* против BB-12 и плацебо) и продолжительность диареи была достоверно выше в группе плацебо (0,15 против 0,37 против 0,59 соответственно,  $P=0,001$ ; *L. reuteri* против BB-12 и плацебо) с учетом средних показателей на одного ребенка. В группе пациентов, получавших лактобактерии, по сравнению с группой BB-12 или контролем было зарегистрировано достоверно меньше визитов в клинику (0,23 против 0,52 против 0,55,  $P=0,002$ ), достоверно меньшее количество дней отсутствия в детском центре (0,14 против 0,41 против 0,43,  $P=0,015$ ) и достоверно меньшая частота назначений антибиотиков (0,06 против 0,21 против 0,19,  $P=0,037$ ). Частота респираторных инфекций (0,17 против 0,25 против 0,24) и количество дней заболевания (0,38 против 0,68 против 0,6) достоверно между группами не различались, однако отмечалась тенденция к меньшей заболеваемости и длительности её в группе, получавшей *L. reuteri* [90].

Morrow et al. [91] недавно провели РКИ с целью определить, может ли введение LGG орофарингеально или гастрально снизить частотность ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Случайная выборка из ста сорока шести пациентов получали либо пробиотики ( $n=68$ ), либо плацебо ( $n=70$ ) дважды в день. По сравнению с плацебо пациенты, принимавшие пробиотики, подвергались значительно меньшему риску развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии (40,0 против 19,1%;  $P=0,007$ ). Хотя у пациентов, принимавших пробиотики, случаи диареи, вызванной *Clostridium difficile*, встречались заметно реже, чем у тех, кто принимал плацебо (18,6 против 5,8%;  $P=0,02$ ), между группами не отмечалось каких-либо различий в продолжительности эпизодов диареи. Группа с пробиотиками принимала антибиотики, которые назначаются при ИВЛ-ассоциированной пневмонии, в течение более короткого времени ( $8,6\pm 10,3$  против  $5,6\pm 7,8$  дней;  $P=0,05$ ), то же касалось и диареи, вызванной *C. difficile* ( $2,1\pm 4,8$  дней однократного приема против  $0,5\pm 2,3$  дней;  $P=0,02$ ). Побочных явлений не выявлено. Siemprow et al. [92] недавно сообщили о проведении мета-анализа пяти РКИ в этой области. Применение пробиотиков оказалось эффективным для ослабления ИВЛ-ассоциированной пневмонии, позволило сократить пребывание в палате интенсивной терапии и ограничить распространение *Pseudomonas aeruginosa* в дыхательных путях [92]. Не отмечены существенные отличия по уровню смертности в интенсивной терапии и в целом по больнице, по продолжительности вентилирования и диареи.

Пробиотики являются прямыми антагонистами патогенов, что приводит к положительным эффектам без влияния на метаболизм организма хозяина [93]. Многие пробиотики проверялись в ходе клинических испытаний, результаты которых были разными, но в целом продемонстрирована их польза для профилактики и лечения инфекций верхних

дыхательных путей и отита [93]. Контролируемый приём *B. lactis* BB-12 в младенчестве может уменьшить количество респираторных инфекций [94].

Пробиотики могут стать безопасным средством уменьшения риска развития раннего острого отита среднего уха, а также использования антибиотиков и риска рецидивов инфекций дыхательных путей в течение первого года жизни [95]. Применение спрея с *S. sanguinis* может быть эффективным методом борьбы с секреторным отитом среднего уха [96]. Пробиотики *L. rhamnosus* GG и LC705, *B. breve* 99 и *Propionibacterium freudenreichii* JS не предотвращают возникновения острого отита среднего уха, а также попадание патогенов, вызывающих отит, в носоглотку детей, подверженных отиту [97]. Тенденция уменьшения количества рецидивов респираторных инфекций у детей с помощью пробиотиков есть, но она должна быть подтверждена [97].

Ежедневное потребление молока с пробиотиками и фторидом уменьшало количество случаев кариеса у дошкольников на 75% [98]. Хотя результаты и многообещающие, конкретных выводов сделать невозможно из-за недостатка исследований, подтверждающих их. Для определения наиболее многообещающих штаммов и популяций, а также для оценивания механизмов возможного влияния пробиотиков на отит среднего уха, требуется больше исследований [99]. Веских доказательств уменьшения количества случаев некишечных инфекций с помощью пробиотиков нет. Хотя много исследований продемонстрировали их пользу, дизайн и используемые в них штаммы отличались, поэтому проведение мета-анализа и составление основанных на полученных данных рекомендаций невозможно.

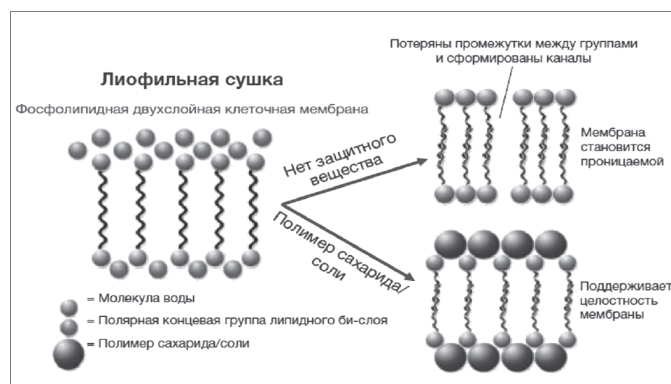
Есть данные, что некоторые лактобактерии могут предотвратить рецидивы инфекций мочеполовой системы женщин. В РКИ не продемонстрировано снижение частоты инфекций мочеполовой системы у детей, принимавших пробиотики [100]. Но данных для детей мало.

Это же касается и рецидивирующего вульвовагинита. В ходе внебольничного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования при участии детей Szazawal et al. [101] продемонстрировали, что молоко с пребиотиками и пробиотиками способствовало снижению заболеваемости. Пробиотики показали себя лучше плацебо у взрослых и детей, потому что уменьшилось количество субъектов с эпизодами острых инфекций верхних дыхательных путей, а также потребность в антибиотиках [102].

Таким образом, в подавляющем большинстве исследований продемонстрирована польза пробиотиков в лечении некишечных инфекций. Но такая польза не всегда была статистически значимой, а результаты различных исследований могут быть противоречивыми. Дизайн, методы и первичные контрольные точки таких исследований разные, что делает невозможным создание основанных на их результатах рекомендаций. С другой стороны, в этих

исследованиях о побочных эффектах не сообщалось, поэтому потенциальная полезность пробиотиков может стать оправданием их добавления в детское питание или использования для профилактики.

Недавно на рынке Украины был зарегистрирован датский симбиотик «Оптилакт», производителем которого является компания «Bioscare Copenhagen» (Дания) и представляемый компанией «Acino Pharma AG», он выбран благодаря 20 летнему успешному опыту применения в Дании, 5 лет в Болгарии и Польше. Как известно, «Оптилакт» содержит такие активные ингредиенты как лиофилизированные молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 и *Lactobacillus reuteri* DSM 12246, в количестве  $2,5 \times 10^8$  КОЕ/доза (1 доза = 6 капель). Кроме того, симбиотик содержит фруктоолигосахариды и витамин D3 (400 МЕ/доза). При этом не содержится лактоза и какиелибо аллергены. «Оптилакт» производится по патентованной технологии CryoProtection, которая минимизирует повреждение клеток и оптимизирует целостность клеточной мембраны при обработке, хранении и потреблении (рис.1) [112].



**Рис.1. Уникальная технология криозащиты**

Как известно, кишечная микрофлора имеет значительную роль в различных физиологических и патологических процессах [103]. В частности, как уже отмечалось ранее, у малышей с коликами наблюдалось меньшее количество кишечных лактобактерий по сравнению со здоровыми малышами [103, 104]. Считается, что эта функция объясняется лактобактериальным стимулированием производства секреторного иммуноглобулина А и активацией неспецифического иммунного ответа, что повышает макрофагальную активность. Исследование с участием 181 малыша с коликами показало, что 68,5% страдали от аллергии на коровье молоко, 6,6% имели дефицит лактазы, а у 24,9% пищеварительный тракт еще не полностью сформировался [106]. Лактобактерии могут ослаблять белки коровьего молока и генерировать толерогенные пептиды из собственного белка. Согласно данным литературы, лактобактерии могут стимулировать производство интерферона-гамма, и было продемонстрировано, что на раннем этапе созревания кишечника интерферон-гамма может способствовать накоплению антигенов в пейеровых бляшках.

Было отмечено, что микрофлора кишечника у детей с атопическим дерматитом отличается от микрофлоры кишечника у детей без атопического дерматита, который может привести к более частым желудочно-кишечным расстройствам, но при этом не было установлено, является ли это причиной или симптомом заболевания. Двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование с комбинацией препаратов *L. rhamnosus* 19070-2 и *L. reuteri* DSM 12246 демонстрирует снижение распространенности экземы. Этот эффект был более ярко выраженным у пациентов с положительной реакцией на кожную инъекционную пробу и повышенным уровнем иммуноглобулина Е [107]. Кроме того, было отмечено снижение частоты возникновения желудочно-кишечных симптомов, связанных с уменьшением проницаемости тонкого кишечника [107]. Многие пациенты с атопическим дерматитом имеют повышенные уровни иммунореактивного иммуноглобулина Е, а значит, подавление этих уровней может подавлять неадекватную иммунную реакцию.

Следует также отметить, что увеличенная проницаемость кишечника участвует в патогенезе атопического дерматита [108], однако эта роль до настоящего времени представляется не ясной. Нарушение барьерной функции кишечника может представлять собой первичную аномалию кишечника, но может также быть следствием повреждения слизистой, вызванного местной воспалительной реакцией. Совершенно ясен лечебный потенциал пробиотиков для нормализации флоры кишечника, стабилизации барьерной функции кишечника, оказания помощи в созревании иммунной системы и уменьшения желудочно-кишечных симптомов у детей с атопическим дерматитом. Было продемонстрировано, что *L. rhamnosus* 19070-2 и *L. reuteri* DSM 12246 снижают продолжительность диареи как у госпитализированных [109], так и негоспитализированных [110] детей с острой диареей. Это особенно эффективно при раннем применении препаратов. Мета-анализ клинических испытаний, связанных с использованием пробиотиков для профилактики и лечения атопического дерматита у детей, привел к выводу о том, что имеющиеся на данный час доказательства более убедительны в отношении эффективности пробиотических средств для профилактики, чем лечения детского атопического дерматита [111].

Таким образом, результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют, что пробиотики *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 и *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 оказывают положительное влияние на развитие и течение многих патологических процессов в детском возрасте и их применение является весьма перспективным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Майданник В.Г. Пробиотики: перспективы применения в детском возрасте. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2013; 4(3):62-80.
2. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике. К., 2013:32.

3. О дієтичеськомь значеніи «кислаго молока» проф. Мечникова. Клиническія наблюденія изъ СПб. Морского Госпиталѣ, доктора мед. Г.А. Макарова. С.-Петербургъ. Изданіе К. Л. Риккера. Невскій пр., 14. 1907
4. Metchnikoff E. Compt. Rend. Acad. Sci.(Paris). 1908; 147:575-582.
5. Lilley D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147:747-748.
6. Guarner F., Schaafsma G.J. Probiotics. Int J Food Microbiol. 1998; 39:237-238.
7. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. American Rodoba Park Hotel, C rdoba, Argentina, 1-4 October 2001.-34 pp.
8. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995; 125 (6):1401-1412.
9. Schrezenmeier J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. Am J Clin Nutr. 2001;73(2 Suppl):361S-364S.
10. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. J Food Sci Technol. 2015; 52(12):7577-7587.
11. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2011;45(Suppl):149-153.
12. Wanke M., Szajewska H. Lack of an effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2012;161:40-43.
13. Gil-Campos M., Lopez M.A., Rodriguez-Benitez M.V. et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. Pharmacol Res. 2012;65:231-238.
14. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:238-250.
15. Thomas D.W., Greer F.R. Clinical report: probiotics and prebiotics in pediatrics. Pediatrics. 2010;126:1217-1231.
16. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extraintestinal infections: an observational study. Clin Nutr. 2009;28:156-161.
17. Guarino A., Dupont C., Gorelov A.V. et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. Expert Opin Pharmacother. 2012;13:17-26.
18. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea – a double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:363-369.
19. Sarker S.A., Sultana S., Fuchs G.J. et al. *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. Pediatrics. 2005;116:e221-228.
20. Munoz J.A., Chenoll E., Casinos B. et al. Novel probiotic *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 strain active against rotavirus infections. Appl Environ Microbiol. 2011;77:8775-8783.
21. Riaz M., Alam S., Malik A., Ali S.M. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. Indian J Pediatr. 2012;79:478-482.
22. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;11, CD003048.
23. Churgay C.A., Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. Am Fam Physician. 2012;85:1066-1070.
24. Vandenas Y., De Hert S. Probiotic study group. Cost/benefit of synbiotics in acute infectious gastroenteritis: spend to save. Benef Microbes. 2012;3:189-194.
25. Hoekstra J.H., Szajewska H., Zikri M.A. et al. Oral rehydration solution containing a mixture of non-digestible carbohydrates in the treatment of acute diarrhea: a multicenter randomized placebo controlled study on behalf of the ESPGHAN working group on intestinal infections. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:239-245.
26. Piek-Lech M., Shamir R., Guarino A., Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:289-303.
27. Трухманов М.С. Лечение острых диарей у детей в амбулаторных условиях. Terra Medica Nova. 2005; (2):34-36.
28. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Инфекционные диареи. Русский медицинский журн. 2001; 9(16-17):679 - 683.
29. Дорошина Е.А., Козина Г.А., Подколзин А.Т., Горелов А.В. Вирусные диареи в этиологической структуре острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы. Инфекционные болезни. 2009; 7(3):84-86.
- 29а. Майданник В.Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей. К.:ВБ «Аванпост-Прим», 2011:250.
30. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;307:1959-1969.
31. Videlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:1355-1369.
32. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U. et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis. 2006;6:374-382.
33. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al.

- Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11:CD004827.
34. Pozzoni P., Riva A., Bellatorre A.G. et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:922–931.
  35. Friedman G. The role of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:763–779.
  36. Cremonini F., Vidlock E.J. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. *Evid Based Med*. 2013;18:71–72.
  37. Vanhee L.M., Goeme F., Nelis H.J., Coenye T. Quality control of fifteen probiotic products containing *Saccharomyces boulardii*. *J Appl Microbiol*. 2010;109:1745–1752.
  38. Майданник В.Г., Юхименко Г.Г. Застосування лінексу в комплексній терапії гострих кишкових інфекцій у дітей. *Педіат., акуш. та гінекол*. 2007; (5): 55-58.
  - 38a. Бельмер С.В., Щиголева Н.Е., Хавкин А.И. и др. Пробиотическая коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у детей. *Вопр. современ. педиатр*. 2007; 6(3): 38-42.
  - 38b. Горелов А.В., Усенко Д.В., Трефилова И.Ш. Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями. *Инфекционные болезни*. 2008; 6(1):69-71.
  - 38c. Щербак П.Л., Нижевич А.А., Амирова В.Р. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: особенности коррекции микрофлоры. *Вопр. практич. педиатр*. 2010; 5 (5): 44-51.
  39. McFarland LV. Probiotics and diarrhea. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(Suppl):10–11.
  40. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J. et al. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2009;16:149–160.
  41. Kollaritsch H., Paulke-Korinek M., Wiedermann U. Traveler's diarrhea. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:691–706.
  - 41a. Ушкалова Е.А. Комбинированные пробиотики в гастроэнтерологии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008; (2-3):25-30.
  42. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F. et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:327–334.
  43. Miele E., Pascarella F., Giannetti E. et al. Effect of a probiotic preparation (VSL-3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:437–443.
  44. Whelan K., Quigley E.M. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:184–189.
  45. Jonkers D., Penders J., Masclee A., Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs*. 2012;72:803–823.
  46. Fedorak R., Demeria D. Probiotic bacteria in the prevention and the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:821–842.
  47. Park K.T., Perez F., Tsai R. et al. Cost-effectiveness analysis of adjunct VSL-3 therapy versus standard medical therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:489–496.
  48. Huertas-Ceballos A.A., Logan S., Bennett C., Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1, CD003019.
  49. Francavilla R., Miniello V., Magista A.M. et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010;126:e1445–1452.
  50. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1302–1310.
  51. Lionetti E., Indrio F., Pavone L. et al. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010;15:79–87.
  52. Kindermann A., Lopes A.I. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2009;14 (Suppl 1):52–57.
  53. Lionetti E., Francavilla R., Castellazzi A.M. et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* infection in children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(1 Suppl):69–76.
  54. Lin W.H., Lin C.K., Sheu S.J. et al. Antagonistic activity of spent culture supernatants of lactic acid bacteria against *Helicobacter pylori* growth and infection in human gastric epithelial AGS cells. *J Food Sci*. 2009;74:225–230.
  55. Yang Y.J., Sheu B.S. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter*. 2012;17:297–304.
  56. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1069–1079.
  57. Malfertheiner P., Selgrad M., Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:608–614.
  58. Wilhelm S.M., Johnson J.L., Kale-Pradhan P.B. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother*. 2011;45:960–966.
  59. Жихарева Н.С., Хавкин А.И. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. *РМЖ*. 2006; 14 (19):
  60. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by

- Helicobacter pylori*? *Aliment.Pharmacol. Ther.* 2006; 23(8):1077–1086.
61. Hoyos A.B. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3:197–202.
  62. Alfaleh K., Anabrees J., Bassler D., Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3, CD005496.
  63. Downard C.D., Renaud E., St Peter S.D. et al. 2012 American Pediatric Surgical Association Outcomes Clinical Trials Committee. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2012;47:2111–2122.
  64. Mihatsch W.A., Braegger C.P., Decsi T. et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2012;31:6–15.
  65. Janvier A., Lantos J., Barrington K. The politics of probiotics: probiotics, necrotizing enterocolitis, and the ethics of neonatal research. *Acta Paediatr.* 2013;102:116–118.
  66. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69–75.
  67. Tabbers M.M., de Milliano I., Roseboom M.G., Benninga M.A. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J.* 2011;10:19.
  68. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2010;157:598–602.
  69. Guerra P.V., Lima L.N., Souza T.C. et al. Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3916–3921.
  70. Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G. et al. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127:e1392–1399.
  71. Tabbers M.M., Boluyt N., Berger M.Y., Benninga M.A. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics.* 2011;128:753–761.
  72. Deshpande G., Shripad Rao S., Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27:13–18.
  73. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076–1079.
  74. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1869-1871.
  75. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1019–1021.
  - 75a. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H. et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(2Pt 2):e386–e393.
  76. Osborn D.A., Sinn J.K.. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD006475.
  77. Dotterud C.K., Storro O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010;163:616–23.
  78. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C. et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107:1–6.
  79. Wickens K., Black P., Stanley T.V. et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1071–1079.
  80. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2012;23:402–414.
  81. Williams H.C., Grindlay D.J. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:223–227.
  82. Han Y., Kim B., Ban J. et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:667–673.
  83. Gore C., Custovic A., Tannock G.W. et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:112–122.
  84. Bath-Hextall F.J., Jenkinson C., Humphreys R., Williams H.C. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD005205.
  85. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pediatrics.* 2010;126:e526–533.
  86. Szajewska H., Gyrzuc E., Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breast-fed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;162:257–262.
  87. Dupont C., Rivero M., Grillon C. et al. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:765–767.
  88. Di Piero F., Donato G., Fomia F. et al. Preliminary pediatric

- clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med.* 2012;5:991–997.
89. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322:1327.
  90. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115:5-9.
  91. Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(8):1058-1064.
  92. Siempos I.I., Vardakas K.Z., Kopterides P, Falagas M.E. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:661–668.
  93. Popova M., Molimard P., Courau S. et al. Beneficial effects of probiotics in upper respiratory tract infections and their mechanical actions to antagonize pathogens. *J Appl Microbiol.* 2012;113:1305–1318.
  94. Taipale T., Pienihäkkinen K., Isolauri E. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105:409–416.
  95. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101:1722–1726.
  96. Skovbjerg S., Roos K., Holm S.E. et al. Spray bacteriotherapy decreases middle ear fluid in children with secretory otitis media. *Arch Dis Child.* 2009;94:92–98.
  97. Hatakka K., Blomgren K., Pohjavuori S. et al. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children – a doubleblind, placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr.* 2007;26:314–321.
  98. Stecksén-Blicks C., Sjöström I., Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. *Caries Res.* 2009;43:374–381.
  99. Niittynen L., Piikäranta A., Korpela R. Probiotics and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:465–470.
  100. Weichert S., Schrotten H., Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:859–862.
  101. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One.* 2010;5:e12164.
  102. Hao Q., Lu Z., Dong B.R. et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD006895.
  103. Lehtonen L, Svedstrom E, Korvenranta H. Intestinal microflora in colicky and non-colicky infants: bacterial cultures and gas liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19 :310.
  104. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and noncolicky infants. *Acta Paediatr.* 2004;93 :825-829.
  105. Savino F, Bailo E, Oggero R, et al. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16 :72–75.
  106. Kamer B., Dółka E., Pasowska R. et al. Intestinal colic in infants in the first three months of life : based on own observations. *Gastroenterologia Polska* 2010, 17 (5): 351-354.
  107. Rosenfeldt V., Benfelgt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004;145(5):612-616.
  108. Ukabam S.O, Mann R.J., Cooper B.T. Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1984;110(6):649-652.
  109. Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobson M. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Ped Inf Dis.* 2002; 21(5):411-416.
  110. Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobson M. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of non-hospitalized children attending daycare centres. *Ped Inf Dis.* 2002; 21(5):417-419.
  111. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1):116-121.
  112. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13:35-7.

**Відомості про автора:**

**Майданник Віталій Григорович** – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2017