

УДК 615.33.065:616.33/.34-08-039.71.-053.2

**В.Г. Майданник**

## Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста\*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):55-64

Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) — частая проблема у детей. В основе ФРОП лежит нарушение микробиологии желудочно-кишечного тракта. В последние годы в комплексной терапии патологических состояний, протекающих на фоне нарушений микрофлоры, активно применяются пробиотические препараты. В качестве пробиотиков чаще всего используют некоторые виды молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), сахаромецетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*). В данном аспекте одними из наиболее перспективных являются бифидобактерии, в частности штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Доказано, что регулярный прием *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* эффективно снижает частоту и тяжесть симптомов ФРОП (главным образом диареи), связанных с нарушением нормальной микрофлоры кишечника. Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12; штамм DSM15954) является основой лекарственных средств линейки Линекс.

**Ключевые слова:** функциональные расстройства органов пищеварения, дети, микрофлора, пробиотики, бифидобактерии.

### Functional disorders of the gastrointestinal tract in young children

**V.G. Maidannyk**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Functional disorders of the digestive system (FDSD) is a common problem in children. FDSD emerge due to a violation of microbial ecology of the gastrointestinal tract. In recent years, in the comprehensive treatment of pathological conditions associated with the microflora disorders, probiotic agents are the well-established practice. As probiotics, some species of lactic acid bacteria (*Lactobacillus*), bifidobacteria (*Bifidobacterium*), saccharomycetes (*Saccharomyces cerevisiae*), *Escherichia coli* (*E. coli*), and certain types of bacilli (*Bacillus*) are most commonly used. In this aspect, one of the most prospective are bifidobacteria, particularly the strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). It is proved that regular intake of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* efficiently reduces the frequency and severity of FDSD symptoms (mainly diarrhoea) associated with a violation of normal intestinal microflora. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12, strain DSM15954) forms the basis of the pharmaceutical product group Linex.

**Key words:** functional disorders of the digestive system, children, microflora, probiotics, bifidobacteria.

### Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку

**В.Г. Майданник**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Функціональні розлади органів травлення (ФРОТ) — часта проблема у дітей. В основі ФРОТ лежить порушення мікроекології шлунково-кишкового тракту. Останніми роками у комплексній терапії патологічних станів, що перебігають на тлі порушень мікрофлори, активно застосовуються пробіотичні препарати. У якості пробіотиків найчастіше використовують деякі види молочнокислих бактерій (*Lactobacillus*), бифідобактерій (*Bifidobacterium*), сахаромецетів (*Saccharomyces cerevisiae*), кишкової палички (*E. coli*), а також окремі різновиди бацил (*Bacillus*). У даному аспекті одними з найперспективніших є бифідобактерії, зокрема штам *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Доведено, що регулярний прийом *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ефективно знижує частоту і важкість симптомів ФРОТ (головним чином діареї), пов'язаних з порушенням нормальної мікрофлори кишечника. Штам *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12; штам DSM15954) є основою лікарських засобів лінійки Лінекс.

**Ключові слова:** функціональні розлади органів травлення, діти, мікрофлора, пробіотики, бифідобактерії.

В настоящее время среди детского населения очень часто встречаются функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП). В частности, по данным многочисленных исследований установлено, что по меньшей мере от 20% до 45% детей имеют хронические симптомы, связанные с нарушением гастродуоденальной функции, причем у большинства из них не отмечается каких-либо структурных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,5,13,24].

Недавно в Римских критериях IV после обсуждений и согласований было принято конструктивное, научно обоснованное рабочее определение, которое выглядит следующим образом: нарушения цереброинтестинального взаимодействия (ранее — «функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта» — ФН ЖКТ) являются нарушениями взаимодействия между кишечником и головным мозгом [15]. Это — группа заболеваний, классифицированных по желудочно-кишечным симпто-

мам, которые, в свою очередь, являются любой комбинацией следующих функций: моторика; висцеральная гиперчувствительность; состояние слизистой оболочки и иммунных функций ЖКТ; состояние кишечной микрофлоры; нарушение деятельности центральной нервной системы (ЦНС) [1,5,6,13,15,24]. 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 ФРОП, как было установлено многочисленными исследованиями, лежит нарушение микробиологии 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 сохра-

\* Опубликовано: Здоровье Украины. Педиатрия. — 2018. — №3.

нения здоровья. Нормальная микрофлора включает более 500 разнообразных видов микроорганизмов с общим количественным составом более  $10^{11}$ – $10^{13}$  клеток. Это составляет около 95% от общего количества клеток человеческого организма, находящихся во взаимодействии друг с другом [25,42].

Особое 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, регулировке развития кишечного ангиогенеза, защите от патогенов и развитию иммунного ответа [25].

Нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций, обеспечивающих колонизационную резистентность, антиоксическое действие, поддержание оптимального уровня метаболических и ферментативных процессов, иммунного статуса, антимуtagenной и антиканцерогенной активности [25].

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 20 июля 2018 года – 18777 публикаций.

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 [7]. В 1908 году, в годовщину французской академии наук, он опубликовал статью «Несколько слов о кислом молоке» [30]. 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. Мечни-

Таблица 1

**Определение понятия «пробиотики» [29]**

Год	Определение
1965	«Вещество, секретируемое одним микроорганизмом и стимулирующее рост другого» [28]
1971	«Тканевой экстракт, стимулирующий микробный рост» [40]
1974	«Организмы и вещества, способствующие балансу микрофлоры кишечника» [33]
1989	«Живая микробная пищевая добавка, которая позитивно влияет на организм (животного-хозяина) за счет улучшения баланса микроорганизмов» [19]
1992	«Жизнеспособная моно- и смешанная культура живых микроорганизмов, которые при применении у человека или животных имеют позитивные эффект на хозяина путем улучшения свойств индигенной микрофлоры» [22]
1996	«Живая микробная культура или кисломолочные продукты, которые благоприятно влияют на здоровье и питание хозяина» [35]
1996	«Живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в определенных количествах приносят пользу для здоровья вне основного питания» [37]
1998	«Живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в определенных количествах оказывают благоприятное воздействие вне основного питания» [21]
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» [32]
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» [38]
2002	«Живые штаммы строго выбранных микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [18]
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» [20,36]
2009	«Живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [17]
2013	«Живые штаммы строго выбранных микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [23]

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> 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>		

ков стал пропагандировать пользу 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 [27]. Однако термином «пробиотик» называли «вещество, секретлируемое одним микроорганизмом и стимулирующее рост других микроорганизмов» [28].

С тех пор предложено множество определений понятия «пробиотики» (табл.1). 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») [17]. 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*), сахаромецетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*) (табл.2).

Одним из наиболее перспективных аспектов является использование бифидобактерий, в частности штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (BB-12) — один 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, 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 [26]. Указанные штаммы продуцируют молочную кислоту и не имеют каталазной активности. Они являются одними из наиболее распространенных бактерий, входящих в состав пробиотиков, а также популярным модельным объектом для изучения свойств бифидобактерий [26].

Показано, что большинство 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, бифидобакте-



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

рии занимают доминирующее положение в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных детей, находящихся на естественном вскармливании, к 5–20-му дню после рождения. Необходимо обратить внимание, что микробиота ЖКТ недоношенных новорожденных отличается от таковой у доношенных новорожденных. В частности, отмечается отсрочка колонизации недоношенных детей бифидобактериями [31]. Однако дополнение пробиотика *Bifidobacterium lactis* BB-12® увеличивало количество клеток бифидобактерий и уменьшало количество клеток энтеробактерий и клостридий [31].

Необходимо отметить, что штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®; штамм DSM15954) обладает высокой безопасностью, в частности он имеет статус GRAS (Generally Regarded As Safe — общепризнан как безопасный) в Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов - FDA (GRAS Notice No. GRN 000049, 2002) [26]. Он также обладает хорошей переносимостью и клинической эффективностью у детей с периода новорожденности.

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12; штамм DSM15954) 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 документированной в мире пробиотической *Bifidobacterium*. Он описан более чем в 300 научных публикациях, из которых более 130 — публикации клинических исследований, проведенных начиная с 1987 года.

#### **Механизм действия пробиотиков**

На рынке Украины для детей раннего возраста также существует препарат Линекс®, выпускаемый в виде капсул. Все микроорганизмы, входящие в состав препарата Линекс®, обладают синергическим эффектом по отношению друг к другу. Кроме того, они устойчивы к действию антибиотиков (пенициллинам, в т.ч. полусинтетическим, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклином) и других химиотерапевтических препаратов. Это является результатом того, что культуры микроорганизмов, входящие в состав Линекса, 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 Линекса: как на фоне приема, так и после отмены препарата нет опасности выработки резистентности к антибиотикам со стороны патогенных бактерий и собственной микрофлоры. Соответственно, Линекс® может применяться, начиная с первого дня антибиотикотерапии.

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

Попадая в кишечник, составляющие Линекса выполняют все функции собственной нормальной кишечной микрофлоры: снижают pH 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 Линекса. Бифидобактерии



продуцируют фермент фосфопротеинфосфатазу, необходимую для метаболизма казеина молока у грудных детей. Компоненты Линекса также участвуют в обмене желчных кислот (образование стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот, реабсорбция желчных кислот).

Линекс® обладает способностью наиболее физиологичным образом нормализовывать микрофлору кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями и дисбактериозом: 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 Линексу 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 DSM15954) в виде порошка для оральной суспензии в количестве  $1 \times 10^9$  КОЕ, которые, как известно, входят в состав микрофлоры кишечника человека. Данные микроорганизмы особенно характерны для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, и считаются важными в ранний период развития младенца.

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

- снижения уровня pH в кишечнике (что является результатом способности *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* к выработке кислот);
- выработки метаболитов, токсичных для патогенных бактерий (в частности, продукции  $H_2O_2$ );
- выработки антибактериальных веществ, бактериоцинов;
- конкуренции с патогенными бактериями за питательные вещества;

- блокировки адгезивных рецепторов и таким образом ингибирования колонизации другими потенциально патогенными микроорганизмами.

Это средство также оказывает стимулирующее влияние на иммунную систему.

Нарушение баланса микрофлоры кишечника (например, в результате действия вирусных или желудочно-кишечных инфекций, в частности ротавирусных, применение антибиотиков широкого спектра действия и препаратов, предназначенных для химиотерапии) или задержка в формировании постоянной микрофлоры кишечника у новорожденных может индуцировать нарушения 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 регулярное функционирование кишечника. Линекс® Беби можно применять с целью профилактики и в составе комплексной терапии атопического дерматита и в качестве поддерживающего средства для стабилизации функции иммунной системы кишечника.

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* действует местно в ЖКТ. После приема системная абсорбция не наблюдается. Таким образом, 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 и содержащиеся в ЖКТ микроорганизмы, он постепенно выводится благодаря перистальтике и в результате дефекации.

Линекс Беби® предназначен для детей 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 инфекции);
- при лечении с применением противомикробных препаратов (антибиотиков и дру-

гих синтетических противомикробных средств).

Младенцам с первого дня жизни и детям в возрасте до двух лет Линекс Беби® назначают по 1 пакету 1 раз в сутки во время еды, а детям в возрасте от 2 до 12 лет — по 1 пакету 1–2 раза в сутки во время еды. Пакет следует открыть, высыпать его содержимое в стакан с водой, соком, молоком или детским питанием. Линекс Беби® не следует принимать с горячими напитками и можно принимать до тех пор, пока сохраняются соответствующие симптомы.

Следует отметить, что так же, как и другие бактерии, бифидобактерии чувствительны к антибиотикам, поэтому рекомендуется принимать Линекс Беби® не ранее чем через три часа после приема антибиотиков [4].

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

- установления и поддержания равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника, в т.ч. у детей первого года жизни, при таких пищеварительных расстройствах, как колики, метеоризм, нарушение стула (запор, диарея) и др.;
- поддержания равновесия состава и функционального состояния микрофлоры кишечника при приеме антибиотиков и после окончания курса лечения антибиотиками;
- снижения риска 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  $1 \times 10^9$  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 составляет 14–28 дней (длительность приема определяется индивидуально). Возможен повторный прием в течение года.

**Диарея.** Имеющиеся в литературе данные 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 приемных центрах. Наблюдалась тенденция к снижению частоты диареи у получавших BB-12® (28,3% детей), тогда как 38,6% детей, получавших плацебо, отмечали острую диарею [14]. Количество дней с диареей было статистически ниже в группе получавших BB-12®, также у них отмечалась более низкая вероятность диареи, что свидетельствует о лечебно-профилактическом действии BB-12® [14].

С использованием аналогичной методологии госпитализированные дети раннего возраста были рандомизированы для получения стандартной детской смеси или той же смеси, дополненной BB-12® и *Streptococcus thermophilus* TH-4® [34]. Детей ежедневно оценивали на наличие диареи, а фекальные образцы исследовали с помощью иммуноферментного анализа на наличие ротавирусного антигена. Образцы фекалий также получали во время эпизода диареи для вирусологического и бактериологического анализа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление детской смеси, содержащей BB-12® и *S. thermophilus* TH-4®, может снизить частоту острой диареи и ротавирусной инфекции у госпитализированных детей [34].

А.И. Хавкин и Е.С. Кешишян [10] провели исследование переносимости и эффективности пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (штамм DSM 15954 — BB-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. Основная группа получала пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (штамм DSM 15954 — BB-12®). Изучались индивидуальная 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 два визита с оценкой клинических признаков, количественный микробиологиче-

ский посев фекалий, определение концентрации лизоцима и уровня sIgA в копрофильтратах методом иммуноферментного анализа. В результате оценки переносимости и клинической эффективности использования пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (штамм DSM 15954 – ВВ-12<sup>®</sup>) было установлено, что пробиотик хорошо переносится, он не вызвал ни одного побочного или нежелательного явления. Отмечено значительное улучшение состояния ЖКТ, а применение пробиотика в стандартной дозировке длительностью 3–4 недели приводило к клиническому и лабораторному улучшению [34]. Установлено, что указанный пробиотический штамм способствует значительному увеличению в копрофильтратах концентрации sIgA и лизоцима. Концентрация sIgA в основной группе 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 в раннем детском возрасте при функциональных нарушениях ЖКТ и любых неблагоприятных состояниях, которые сопряжены с риском нарушения микробиоценоза и иммунологической толерантности кишечника [10].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что ВВ-12<sup>®</sup> может оказывать благотворное влияние как на частоту, так и на продолжительность диареи у младенцев и детей.

#### **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. По результатам метаанализа показано, что, независимо от гестационного возраста и стадии НЭК, пробиотические добавки могут значительно снизить риск развития НЭК у недоношенных новорожденных [43]. Анализ также показал, что такое добавление не увеличивало риск возникновения сепсиса или смертности. Наконец, исследование показало, что пробиотические добавки не оказывают отрицательного влияния на нормальное питание и рост [43].

**Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД).** Обращает внимание эффективность Линекса в качестве средства профилактики ААД. Это продемонстрировано целым рядом клинических исследований [8,11,12]. Так, в слепом плацебоконтролируемом исследовании при диарее, обусловленной длительной противомикробной терапией, или диарее неустановленной этиологии высокая эффективность (прекращение диареи до 3-х дней лечения) была отмечена у 80% пациентов, у остальных 20% эффект также был достаточно выраженным – прекращение диареи в течение 3–5 дней после начала лечения [11]. Аналогичные результаты получены и в исследовании с участием детей в возрасте до семи лет с различными формами острых кишечных инфекций и дисбактериозом с преобладанием условно-патогенной флоры (клебсиелла, протей, стафилококк, гемолизирующая кишечная палочка и др.) [12].

**Заболевания ЖКТ.** Клиническими исследованиями было показано целесообразность включения пробиотиков, в частности *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, содержащих антибиотикоустойчивые штаммы микроорганизмов, в схему терапии язвенной болезни, что позволяет заселять кишечник на разных уровнях с целью предупреждения возникновения побочных эффектов лечения, связанных с развитием дисбиотических изменений в кишечнике [9].

Несколько позднее О.В. Добровольский и С.Ю. Сереброва [2] 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 их высокая функциональная активность и способность к адгезии, устойчивость к действию кислотно-пептической среды желудка; антибиотикорезистентность позволяет применять их одновременно с антибактериальными препаратами.

Интересные результаты были получены в крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в котором было изучено влияние *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (ВВ-12<sup>®</sup>) на частоту дефекаций и чувство абдоминального дискомфорта [16]. В исследовании приняли участие 1248 взрослых здоровых лиц

с малой частотой стула в неделю и ощущениями абдоминального дискомфорта. После двух недель вводного периода пациенты были рандомизированы на три группы: пациенты первой группы получали капсулы с пробиотиком ВВ-12® в дозировке  $1 \times 10^9$  КОЕ/сутки; второй группе были назначены капсулы с ВВ-12® в дозировке  $10 \times 10^9$  КОЕ/сутки; пациенты третьей группы получали капсулы с плацебо. Длительность лечения составляла четыре недели.

Отношение шансов (ОШ) увеличения частоты дефекаций на  $\geq 50\%$  по сравнению с показателем до начала лечения среди получавших пробиотик составило 1,31 (95% ДИ 0,98–1,75;  $P=0,071$ ), при этом доза пробиотика не оказывала влияния на частоту дефекации [16]. В ходе работы было установлено значимое влияние изучаемого лечения на среднее количество дефекаций ( $P=0,0065$ ), при этом частота дефекаций была статистически достоверно выше в группах применения пробиотиков по сравнению с плацебо на протяжении четырех недель лечения [16]. Влияние на частоту дефекаций было сопоставимым между группами, принимавшими разные дозы пробиотиков, что свидетельствует о достижении предельно желаемого эффекта при использовании ВВ-12® в дозе  $1 \times 10^9$  КОЕ/сутки. Было также установлено отсутствие различий между группами по влиянию на чувство абдоминального дискомфорта, что свидетельствует о хорошем профиле переносимости пробиотика ВВ-12® [16].

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 [3], которые наблюдались в 2,2 раза реже у пациентов, получавших *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, по сравнению с группой детей, не принимавших препарат. У детей, не получавших это лекарственное средство, наиболее частыми побочными проявлениями были диарея (61%), метеоризм (31%) и запор (9%), тогда как в основной группе не было отмечено запоров, диарейный синдром был выражен значительно слабее, отмены антибактериальных препаратов детям, получавшим *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L.gasseri*), *Bifidobacterium infants*, *Enterococcus faecium*, не потребовалось [3].

**Острые вирусные респираторные заболевания.** Очень интересные результаты были получены в ходе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного у здоровых детей первого года жизни [41]. Было изучено влияние использования *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12®) на риск возникновения острых инфекционных заболеваний. В исследовании приняли участие 109 детей в возрасте одного месяца, которые были случайным образом распределены на получение *B. lactis* ВВ-12® ( $n=55$ ) или плацебо ( $n=54$ ) до достижения ими 8-месячного возраста. В ходе исследования не было зарегистрировано статистически достоверных различий между сравниваемыми группами в частоте возникновения симптоматики со стороны ЖКТ, частоте развития острого среднего отита или использования

Таблица 3

**Доказанная эффективность штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (ВВ-12®) у детей**

Объект воздействия	Эффект
Микрофлора кишечника	Нормализация пищеварительной микрофлоры и коррекция функциональных нарушений при таких пищеварительных расстройствах, как колики**, образование газа, диарея, нарушение стула (запор, диарея)
Укрепление иммунной системы	Снижение риска простудных заболеваний, усиление ответа на сезонную вакцинацию от гриппа: — у детей, получавших <i>B. animalis</i> , достоверно реже развивались респираторные инфекции; — у детей, получающих <i>B. animalis</i> в течение 2-х недель, а затем привитых против гриппа, был достоверно лучший ответ на сезонную вакцинацию от гриппа
Профилактика диареи у детей раннего возраста	Прием <i>B. animalis</i> статистически достоверно снижает развитие острой диареи и распространение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста
Влияние на развитие ребенка	Нормальные темпы роста и прибавки массы тела
Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей	Снижение риска возникновения антибиотико-ассоциированной диареи у детей грудного возраста



антибиотиков. В то же время достоверно меньшее число эпизодов инфекций дыхательных путей было отмечено у детей, получавших *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), по сравнению с контрольной группой (65% и 94%, отношение рисков 0,69, 95% ДИ 0,53–0,89; P=0,014) [41]. Таким образом, результаты данного исследования ещё раз подтвердили профилактическую эффективность пробиотиков, а именно *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), в отношении инфекций дыхательных путей.

**Атопический дерматит.** Результаты многочисленных исследований показали, что перинатальное применение пробиотиков эффективно в первичной профилактике атопического дерматита в раннем детском возрасте [39]. В то же время длительность эффекта применения пробиотиков на развитие и течение атопического дерматита и других аллергических заболеваний значительно менее изучена.

Ранее опубликованные данные свидетельствуют о статистически достоверном снижении кумулятивной частоты атопического дерматита у детей к возрасту двух лет после того, как их матери получали пробиотики [39]. Отмече-

на тенденция к более низкой частоте развития атопического дерматита в группе пробиотиков по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,64; 95% CI 0,39–1,07; P=0,086; NNT=10). Эти различия оказались статистически достоверными при проведении заключительного анализа (отношение шансов 0,48; 95% CI 0,25–0,92; P=0,027, NNT=6) [39]. Распространённость астмы, атопической сенсibilизации и общая частота аллергического риноконъюнктивита не имели достоверных различий между группами [39]. Таким образом, данное долгосрочное исследование продемонстрировало, что употребления пробиотиков только матерью может быть достаточно для длительного профилактического эффекта в отношении кумулятивной частоты развития атопического дерматита, но не других аллергических заболеваний.

Приведенные в данном обзоре результаты позволили обобщить позитивное влияние штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) у детей (табл.3).

Информация для специалистов сферы здравоохранения

4-59-ЛИН-ОТС-0818

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер СВ, Печуров ДВ. (2016). Римский консенсус IV: Современный взгляд на функциональные расстройства органов пищеварения. Вопросы детской диетологии. (5):42–49.
2. Добровольский ОВ, Сереброва СЮ. (2007). Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта. Русский Медицинский Журнал. 15(16): 1193–1198.
3. Жихарева НС, Хавкин АИ. (2006). Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. РМЖ. 14 (19).
4. Майданник ВГ. (2012). Антибиотико-ассоциированная диарея у детей. Киев: ВД Аванпост-Прим: 250.
5. Майданник ВГ. (2016). Римські критерії IV (2016): Що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 10(1): 8–18.
6. Майданник ВГ. (2017). Нарушения церебро-интестинального взаимодействия: терминология новая, проблема старая. Вопросы практической педиатрии. 12(1): 28–36.
7. О дієтичеськомь значенні «кислаго молока» проф. Мечникова. Клинічеськія наблюденія ізь СПб. Морського Госпиталія, доктора мед. Г. А. Макарова. С.-Петербург. Изданіе К. Л. Риккера. Невскій пр., 14. 1907.
8. Сичинава ИВ, Горелов АВ, Каннер ЕВ. (2011). Линекс в лечении антибиотик-ассоциированной диспепсии у детей с гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2–3: 16–18.
9. Хавкин АИ, Жихарева НС, Рачкова НС. (2005). Современные принципы терапии язвенной болезни. Лечащий врач. 2: 30–33.
10. Хавкин АИ, Кешишян ЕС. (2014). Эффективность пробиотика *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) штамм DSM N15954 при функциональных нарушениях пищеварения у детей раннего возраста: результаты проспективного, открытого, наблюдательного исследования. Вопросы детской диетологии. 12(2): 30–36.
11. Шенвальд С, Цар В. (1984). Результат одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания линекса. Москва: Индок Лек.
12. Шульпекова ЮО. (2003). Применение пробиотиков в клинической практике. РМЖ. 5(1).
13. Benninga MA, Nurko S, Faure C et al. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 150(6):1443–1455.
14. Chouraqui JP, van Egroo LD, Fichot MC. (2004). Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: Impact on infant diarrhea in residential care settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 38: 288–292.
15. Drossman DA. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology. 150(6): 1262–1279.
16. Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B et al. (2015). Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br J Nutr. 114 (10): 1638–1646.

17. FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food (2009). 27.01.2009.
18. FAO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the evaluation of probiotics in food (2002). 30.04—01.05.2002, London, Ontario, Canada.
19. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 66: 365—378.
20. Fuller R. (2004). What is a probiotic? *Biologist.* 51: 232.
21. Guarner F, Schaafsma GJ. (1998). Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 39 :237—238. doi 10.1016/S0168—1605(97)00136—0.
22. Havenaar R, Huis In't Veld JHJ. (1992). Probiotics: a general view. In: Wood BJB (Editor). *Lactic acid bacteria in health and disease.* London: Elsevier Applied Science Publishers: 151—170.
23. Hill C, Guarner F, Reid G et al. (2014). Sanders expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11: 506—514.
24. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. (2016). Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 150(6):1456—1468.
25. Johnson CL, Versalovic J. (2012). The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 129 :950—960.
26. Jungersen M, Wind A, Johansen E. et al. (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12®. *Microorganisms.* 2(2): 92—110.
27. Lilly DM, Stillwell RH. (1965). Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 147:747—748.
28. Lilly DM, Stillwell RH. (1965). Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 147: 747—748.
29. Markowiak P, Slizewska R. (2018). The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut Pathog.* 10:21.
30. Metchnikoff E. (1908). *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris).* 147:575—582.
31. Mohan R, Koebnick C, Schildt J et al. (2006). Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 Supplementation on Intestinal Microbiota of Preterm Infants: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *J Clin Microbiol.* 44(11): 4025—4031.
32. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. (1999). Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 39 :13—126.
33. Parker RB. (1974). Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health.* 29 :4—8.
34. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I et al. (1994). Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 344 (8929): 1046—1049.
35. Salminen S. (1996). Uniqueness of probiotic strains. *Int Dairy Fed Nutr Newsl.* 5:16—18.
36. Sanders ME. (2009). How do we know when something called «probiotic» is really a probiotic? A guideline for consumers and health professionals. *Funct Food Rev.* 1: 3—12.
37. Schaafsma G. (1996). State-of-the-art concerning probiotic strains in milk products. *Int Dairy Fed Nutr Newsl.* 5: 23—24.
38. Schrezenmeir J, dr Vrese M. (2001). Probiotics, prebiotics and synbiotics—approaching a definition. *Am Soc Clin Nutr.* 73: 361—364.
39. Simpson MR, Dotterud CK, Storro O et al. (2015). Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 15(1): 13.
40. Sperti GS. (1971). *Probiotics.* West Point (CT): AVI Publishing Co.
41. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E et al. (2011). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 105(3): 409—416.
42. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T et al. (2013). Probiotics and Prebiotics in Infants and Children. *Curr Infect Dis Rep.* 15(3): 251—262.
43. Yang Y, Guo Y, Kan Q et al. (2014). A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res.* 47 (9): 804—810.