

В.Н. Дроздов, О.А. Воробьева, А.А. Астаповский, Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей

### Контактная информация:

Дроздов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: vndrozdzov@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Проблема выбора пробиотика остается актуальной, что обусловлено большим количеством препаратов этого класса на фармацевтическом рынке и вместе с тем недостаточной изученностью их эффектов в крупных исследованиях с участием детей. В этой связи к назначению такого рода препаратов детям необходимо подходить с особой избирательностью. В статье проанализирована эффективность наиболее изученных пробиотических штаммов, используемых в профилактических и лечебных целях. Описаны требования, предъявляемые к пробиотическим микроорганизмам, в том числе к тем из них, которые входят в состав пробиотиков для детей. Отмечено, что пробиотики зачастую имеют статус пищевой добавки (БАД). Однако сфера их применения охватывает как профилактику, так и лечение функциональных расстройств и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** дети, пробиотики, пробиотические штаммы, безопасность, эффективность, желудочно-кишечный тракт, заболевания, функциональные расстройства.

**(Для цитирования:** Дроздов В. Н., Воробьева О. А., Астаповский А. А., Ших Е. В. Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045)

### ВВЕДЕНИЕ

Термин «пробиотики» впервые был использован в 1965 г. в работе D. Lilly и R. Stillwell [1], и определялся как бактериальная субстанция, способствующая росту других благоприятных для человеческого организма бактерий. Согласно современному определению Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), пробиотики — это живые микроорганизмы, благотворно влияющие на организм при назначении в адекватном количестве [1]. Как правило, при создании пробиотиков используют лактобациллы и бифидобактерии, реже дрож-

жи *Saccharomyces* и некоторые штаммы кишечной палочки [1].

Пробиотики с момента их первого применения и по настоящее время окружены пристальным вниманием исследователей. Споры об их эффективности и безопасности продолжаются до сих пор. Дискуссионным вопросом остается необходимость включения пробиотиков и пробиотических продуктов в схемы терапии, в том числе у детей. Ниже представлен анализ результатов исследований отдельных пробиотических штаммов и препаратов на их основе, разрешенных к применению в детском возрасте на территории нашей страны.

Vladimir N. Drozdov, Olga A. Vorob'eva, Aleksandr A. Astapovsky, Evgeniya V. Shikh

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child

The challenge with selection of probiotic is still very topical due to the huge amount of different kinds of probiotics on pharmaceutical market and due to the lack of major studies about their effects in children. In this regard the administration of such specimens in children should be performed with special selectivity. The efficiency of the most studied probiotic bacterial strains used in prevention and treatment were analysed in this article. Requirements for probiotic microorganisms (included those used in pediatrics) were described. It is noted that probiotics are often considered as food supplement. However they are implemented in prevention and treatment of functional disorders and diseases of the gastrointestinal tract.

**Key words:** children, probiotics, probiotic bacterial strain, safety, efficiency, gastrointestinal tract, diseases, functional disorders.

**(For citation:** Drozdov Vladimir N., Vorob'eva Olga A., Astapovsky Aleksandr A., Shikh Evgeniya V. Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045)

### ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОБИОТИКАМ И ПРОБИОТИЧЕСКИМ ПРОДУКТАМ

На сегодняшний день микроорганизмы-пробиотики широко применяют в пищевой и фармацевтической промышленности, косметологии. Активное их применение породило необходимость регламентации статуса пробиотиков, причем с учетом форм соответствующих пробиотических продуктов: лечебное питание (продукты, обогащенные пробиотическими микроорганизмами), пищевая добавка, лекарственный препарат (табл. 1) [2]. Требования к пробиотикам как к лекарственным средствам, принятые Всемирной организацией гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2017 г., включают [3]:

- видовую и генетическую идентификацию с наименованием;
- обозначение штамма;
- указание на содержание штамма в лекарственной форме и срока годности;
- рекомендованные условия хранения;
- безопасность (при надлежащем хранении);
- соответствие дозировки терапевтическому эффекту;
- определение физиологического эффекта в инструкции по применению;
- контактные данные для постмаркетинговых исследований.

Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и WHO предлагают следующие критерии, предъявляемые к пробиотическим препаратам, применяемым в качестве пищевых добавок [4]:

- идентификация рода и вида пробиотических штаммов с использованием в том числе и генетических тестов;
- наличие исследований эффективности пробиотика *in vitro*;
- наличие клинических исследований с участием людей.

FAO и WHO разработаны также критерии, которые в большей степени касаются свойств микроорганизмов и могут распространяться на пробиотики, применяемые

в качестве пищевой добавки или в составе лекарственного средства [4]:

- безопасность, включающая в себя фенотипическую и генотипическую стабильность и отсутствие патогенности;
- жизнеспособность в условиях желудочно-кишечного тракта человека (вплоть до толстой кишки);
- достаточное количество жизнеспособных клеток в препарате;
- стабильность при производстве, транспортировке и хранении.

Пробиотик считается лекарственным средством, если используется для лечения, диагностики или профилактики заболеваний. При этом пробиотик должен отличаться безопасностью и эффективностью [5]. Регламентирующие документы, такие как указанные выше рекомендации WGO, определяют критерии безопасности применения пробиотических продуктов, в том числе у детей, как в качестве пищевой добавки, так и в качестве лекарственных средств [3]. Помимо этого, опубликованы результаты масштабных исследований отдельных штаммов и их комбинаций (подробнее см. ниже), входящих в состав пищевых добавок. В связи с этим при анализе широко применяемых в педиатрической практике пробиотиков можно обнаружить препараты с регистрационным статусом как лекарственного средства, так и пищевых добавок.

Требования к пищевым добавкам и лекарственным средствам схожие, за исключением необходимости проведения регистрационных клинических исследований надлежащего дизайна для получения статуса лекарственного средства (см. табл. 1). основополагающими критериями для использования пробиотика как в качестве пищевой добавки, так и в качестве лекарственного средства являются его видо- и штаммоспецифичность [2, 5]. Устойчивость пробиотиков в среде желудочно-кишечного тракта также является их важной характеристикой. Повреждающее действие на микроорганизмы оказывают такие факторы, как низкое значение pH, ферменты поджелудочной железы, желчные кислоты. Именно поэтому

**Таблица 1.** Характеристика пробиотиков в зависимости от регистрационного статуса [2]

**Table 1.** Characteristics of probiotics due to authorisation status

Категории применения	Требования	Критерии эффективности и безопасности	Минимальные условия применения
Лечебное питание	Содержит пробиотики	Содержит микроорганизмы, безопасность и польза которых для человека доказаны. Имеются испытания, подтверждающие их жизнеспособность при употреблении людьми в качестве пищевого продукта	Исследования с участием людей: наблюдательные исследования, систематические обзоры и метаанализы исследований соответствующей таксономической группы микроорганизма. Доказательства не должны использоваться в отношении конкретных используемых штаммов
Пищевая добавка	Оказывает влияние на здоровье человека	Содержит определенный(ые) пробиотический(ие) штамм(ы). Доказанная эффективность и жизнеспособность штамма до окончания срока годности	Исследования определенного штамма и штаммов с участием людей: метаанализы с положительными результатами, РКИ или же доказательства, полученные в результате крупных наблюдательных исследований
Лекарственное средство	Лечение и профилактика заболеваний	Содержит определенный(ые) пробиотический(ие) штамм(ы). Доказанная эффективность и жизнеспособность штамма до окончания срока годности. Оценка риска и положительного эффекта при назначении пробиотика	Испытания, соответствующие правилам испытаний лекарственных средств (клинические исследования)

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические испытания.

Note. RCT — randomised clinical trial.

пробиотики зачастую изготавливают в лекарственной форме в виде кишечнорастворимых капсул. Для детей первых месяцев жизни вопрос выживаемости бактерий в кислой среде желудка стоит не настолько остро ввиду более низких значений pH в желудке в этом возрасте [6]. Однако повышение показателя с возрастом (к двум годам водородный показатель кислотности сопоставим со значениями взрослого человека) диктует необходимость создания таких лекарственных форм, при применении которых сохранялись бы максимальные показатели выживаемости пробиотиков. Важно отметить, что некоторые микроорганизмы обладают большей устойчивостью к агрессивной среде желудочно-кишечного тракта [7]. В частности, наиболее устойчивыми к низкой pH и действию желчи являются *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium longum*; LGG и бифидобактерии BB-12 обладают высокой устойчивостью к соляной кислоте [8–10].

Безопасность пробиотика является одним из ключевых требований к его использованию в качестве лекарственного препарата или пищевой добавки. Считается, что пробиотические штаммы отличаются относительно высокой безопасностью, для подтверждения которой используются разного рода статусы. Так, например, пробиотикам, используемым в качестве пищевой добавки, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA; США) присваивает статус GRAS (Generally Recognized As Safe), что подразумевает их использование без ограничений в пищевой и фармацевтической промышленности, а также безопасное применение у детей [11]. С веществами, имеющими данный статус, и основными требованиями, предъявляемыми к ним, можно ознакомиться на официальном сайте FDA [12]. Присвоение статуса GRAS может быть основано на опыте применения пищевых добавок и/или исследовании их безопасности, а также на экспертных мнениях, сформированных при анализе имеющихся данных об их эффективности и безопасности. Так например, пробиотик, в состав которого входит *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* TH4, представлен на отечественном рынке в качестве БАД и имеет статус GRAS. В целом среди микроорганизмов наилучший профиль безопасности имеют бифидобактерии, при применении которых не зарегистрировано случаев инфекционных осложнений терапии [13]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) разработало свои критерии безопасности и качества пробиотиков с возможностью присвоения им статуса QPS (Qualified Presumption of Safety) [14]. Статус QPS — своеобразная гарантия безопасности микроорганизма, основанная на разумных доказательствах, при этом продукты и препараты, имеющие в своем составе такие микроорганизмы, при получении регистрационного статуса могут проходить оценку безопасности по сокращенной программе [14]. Для получения статуса QPS штамм микроорганизма должен соответствовать следующим критериям [14]:

- таксономическая идентификация;
- наличие исследований, посвященных безопасности микроорганизма;
- отсутствие патогенных свойств;
- определенная область использования микроорганизма.

Полный список микроорганизмов, имеющих статус QPS, можно найти на официальном сайте EFSA [15]. Данный список регулярно обновляется [14]. Особого внимания заслуживают вспомогательные вещества, входя-

щие в состав пробиотика. В первую очередь они должны быть безопасны. Вспомогательные вещества должны быть нетоксичными для организма, не должны вступать в реакцию с действующим (основным) веществом, образуя токсичные соединения [16]. Предпочтительными являются вспомогательные компоненты органического происхождения, из них наиболее часто применяются крахмал, лактоза и др. В качестве консервантов в препарате должны использоваться вещества, имеющие статус GRAS.

Помимо общих требований, предъявляемых к пробиотикам, в препаратах, предназначенных для детей, нежелательно использование красителей и ароматизаторов как потенциальных аллергенов, а также веществ, оказывающих дополнительную нагрузку на пищеварение ребенка (лактоза, растительные масла). Так, например, острые кишечные инфекции у детей часто сопровождаются лактазной недостаточностью, что в свою очередь может влиять на фармакокинетику препаратов, содержащих в качестве вспомогательного компонента лактозу [17]. В России состав пробиотиков, зарегистрированных для применения у детей раннего возраста, имеет различные вариации вспомогательных веществ. В некоторых, например, присутствуют триглицериды средней цепи, которые хорошо усваиваются у детей первого года жизни и у детей раннего возраста; в составе других имеется подсолнечное масло, для адекватного усвоения которого у детей первого года жизни еще недостаточно пищеварительных ферментов. Не менее важным для пробиотиков, применяемых в педиатрической практике, является наличие соответствующей возрасту лекарственной формы. Для детей первых месяцев и лет жизни предпочтительными являются капли или суспензии без специфического вкуса и запаха.

Большой выбор пробиотиков, в том числе разрешенных к применению у детей с первых месяцев жизни, ставит перед педиатром непростую задачу — выбор препарата и оптимальной дозировки с учетом цели применения, возраста, ожидаемого терапевтического эффекта. Первое, на что следует обратить внимание, — это возраст пациента. Препарат должен быть разрешен к применению в том или ином возрасте в соответствии с инструкцией по применению. Кроме того, важно помнить, что в разные возрастные периоды детства в микробиоте кишечника преобладают разные микроорганизмы, что также следует учитывать при выборе пробиотика [18]. Как правило, в таких случаях ориентируются на особенности видового состава микробиоты кишечника в разные возрастные периоды. В период новорожденности преобладают *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum* [19], а значит, пробиотики, в состав которых входят эти микроорганизмы, могут считаться оптимальными именно для детей первых месяцев жизни [19]. У детей с 8 мес и до 1 года преобладают *B. longum*, *B. bifidum*, *Bifidobacterium breve* и лактобактерии, а у детей старшего возраста и подростков — *Bifidobacterium adolescentis*, *B. longum* [19]. Соответственно, в этом возрасте можно считать целесообразным применение пробиотиков, имеющих аналогичный состав.

Не менее важным вопросом, связанным с назначением пробиотиков, является их дозировка. Считается, например, что значимый эффект при применении пробиотиков оказывает количество микроорганизмов не менее  $10^7$  КОЕ в разовой дозировке препарата [20]. Однако при выборе дозы следует опираться на официальную инструкцию препарата или листок-вкладыш, где и должен быть описан оптимальный режим дозирования при тех или иных

состояниях [21]. Следует также учитывать, что на качество пробиотического препарата могут оказывать влияние условия его хранения [22], поэтому, безусловно, преимущество имеют препараты, не требующие специальных температурных режимов транспортировки и хранения.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Об эффективности пробиотиков у детей младшего возраста свидетельствуют результаты ряда рандомизированных клинических исследований и метаанализов. Необходимо только подчеркнуть, что результаты таких исследований штаммоспецифичны [23].

Среди лактобактерий наиболее изученными на сегодняшний день являются *Lactobacillus rhamnosus* GG, которые характеризуются высоким уровнем адгезивности *in vitro*, устойчивости в кислой среде желудка и противомикробной активности в отношении сальмонелл [24]. Адгезируясь на энтероцитах, они проявляют свою способность к конкурентной колонизации кишечника, ограничивая связывание патогенных микроорганизмов [25]. Примечательно, что *L. rhamnosus* GG способен оказывать опосредованное влияние на иммунную систему — стимулировать выработку иммуноглобулинов к некоторым инфекционным агентам, повышать активность CD4+ Т-лимфоцитов [25]. И что очень важно, безопасность *L. rhamnosus* GG подтверждена в многочисленных *in vitro* и *in vivo* исследованиях [26, 27].

Среди бифидобактерий самыми исследованными и широко применяемыми являются *B. lactis* BB-12 и *B. bifidum* N1 [28]. BB-12 входит в состав биофлекки кишечника здоровых людей и, как и другие бифидобактерии, является представителем микрофлоры кишечника здорового ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Кроме того, BB-12 обеспечивает устойчивость кишечной стенки к колонизации патогенными микроорганизмами [29]. В составе детских молочных смесей *B. lactis* применяются в разных странах на протяжении более 15 лет [30]. BB-12 входит в состав различных препаратов, применяемых у детей в возрасте до 3 лет. В Научном центре здоровья детей РАМН (в настоящее время НИИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва) пробиотик, в состав которого входят *B. lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH4, применяли в течение 10 сут у недоношенных детей (гестационный возраст < 34 нед), начиная с 5–6-х сут жизни [30]. Пациенты, включенные в исследование, отличались высоким риском развития некротического энтероколита, наличием дисбиоза (вызванного в том числе применением антибиотиков) и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (запоры, диарея, кишечные колики, метеоризм). При использовании в составе комплексной терапии недоношенных детей препарата пробиотика отмечено более быстрое восстановление первичной массы тела и появление сосательного рефлекса в течение 10 сут. У большинства детей к 7–9-м сут приема пробиотика удалось устранить колики, метеоризм, нормализовать стул. Клиническая эффективность применения пробиотического препарата подтверждена результатами копрологического анализа и микробиоценоза толстой кишки. В исследовании пробиотик продемонстрировал хорошую переносимость, в том числе у глубоконедоношенных детей [30].

*S. thermophilus* TH4 — единственный вид термофильных молочнокислых кокков, используемый в пищевой

промышленности, в частности в качестве закваски при производстве йогурта, сметаны, ряженки и некоторых видов сыров, согласно ГОСТ [31]. *S. thermophilus* способен поглощать и перерабатывать лактозу, а значит, может быть эффективен при лактазной недостаточности [32]. Кроме того, *S. thermophilus* оказывает подкисляющее действие, снижая pH химуса и тем самым оказывая бактерицидный эффект в отношении патогенной флоры. И, наконец, *S. thermophilus* способен синтезировать и выделять полисахариды, что делает питательную смесь, к которой он добавлен, более плотной, что в свою очередь может быть использовано в профилактике и лечении срыгиваний [19]. *S. thermophilus* TH4 включен в состав комбинированных пробиотических препаратов. *S. thermophilus* TH4 усиливает адгезию бифидобактерий BB-12 к кишечной стенке [32]. Синергизм действия микроорганизмов дополняется способностью *S. thermophilus* закислять среду, вытеснять гнилостные микроорганизмы, колонизировать тонкий кишечник бифидобактериями, которые нейтрализуют среду, а также активируют макрофаги [29]. Опубликованы результаты исследования по комбинированному применению *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 в виде препарата (не содержащего лактозу) у 67 детей в возрасте от 1 до 4 мес со вторичной лактазной недостаточностью и избыточным бактериальным ростом в кишечнике [32]. Пациенты основной группы получали указанный препарат и сорбент, пациенты контрольной группы — лактозосодержащий пробиотик, ферментативные препараты и сорбент. В результате у пациентов основной группы в период с 9-х по 16-е сут терапии зарегистрировано купирование симптомов лактазной недостаточности, в то время как в контрольной группе к 15-м сут терапии показатели копрограммы имели незначительные изменения. Через 30 сут терапии тест на редуцированные углеводы был отрицательным у всех детей основной группы; микробиологическое исследование констатировало значимое снижение содержания условно-патогенной флоры. В контрольной группе по данным микробиологического исследования не выявлено существенных изменений в отношении снижения количества высеваемых условно-патогенных микроорганизмов. Таким образом, показано, что терапия безлактозным пробиотическим препаратом и сорбентом без дополнительного назначения ферментативных препаратов не усугубляет транзиторную лактазную недостаточность и способствует снижению условно-патогенной флоры в кишечнике. Применение комбинации *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 при вторичной лактазной недостаточности способствует нормализации процессов созревания и функционирования ферментов дисахаридазной группы [32].

Эффективность комбинации *S. thermophilus* TH4 ( $10^6$  КОЕ) и *B. lactis* BB-12 ( $10^7$  КОЕ) в профилактике антибиотикассоциированной диареи была подтверждена результатами двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием 80 детей в возрасте от 6 до 36 мес. Пробиотик применялся в течение 15 сут со дня начала антибиотикотерапии. Пациенты наблюдались в течение 30 сут. В группе детей, получавших пробиотик, антибиотикассоциированная диарея диагностирована в 16% случаев, в группе детей без назначения пробиотика — в 31% [33].

Комбинация бифидо- и лактобактерий активно изучается в лечении детей с синдромом раздраженного кишечника. Так, в плацебоконтролируемом исследовании изучали влияние комбинированного пробиотика,

содержащего штаммы бифидобактерий, на клинические проявления синдрома раздраженного кишечника у детей в возрасте от 4 до 18 лет [34]. В результате не выявлено преимуществ пробиотика над плацебо в отношении снижения количества дефекаций. Однако при применении пробиотика статистически значимо снижались частота и интенсивность таких симптомов, как метеоризм, боль и дискомфорт в животе [34]. Положительное влияние пробиотиков, а именно снижение частоты и интенсивности различных симптомов синдрома раздраженного кишечника, подтверждается систематическими обзорами [35, 36]. Однако в систематических обзорах анализировались исследования с участием взрослых пациентов. Интересно, что большей эффективностью для снижения симптомов обладают препараты, содержащие комбинацию *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 [36, 37].

Пробиотики хорошо зарекомендовали себя в качестве компонента терапии острой (инфекционной) диареи у детей, в том числе грудного возраста. В частности, показано, что комбинация *B. bifidum* (*B. lactis*) и *S. thermophilus* 065 снижает тяжесть диареи (кратность стула, степень эксикоза), уменьшая тем самым потребность в парентеральной регидратации [17]. В работе J. Saavedra и соавт. продемонстрирована возможность использования данной комбинации в целях профилактики антибиотикассоциированной диареи у детей. В двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 55 детей в возрасте от 5 до 24 мес. В ходе исследования было показано, что комбинация пробиотиков предотвращала развитие нозокомиальной диареи у детей, госпитализированных с хроническими заболеваниями, снижала риск развития острой диареи и выделение ротавируса при микробиологическом исследовании кала [38]. По результатам другого двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 мес было выявлено, что включение *B. lactis* и *S. thermophilus* в состав молочной смеси статистически значимо снижало число эпизодов кишечной колики в сравнении с результатами лечения детей контрольной группы, а также частоту использования антибиотиков. В ходе исследования (применение *B. lactis* и *S. thermophilus* в среднем на протяжении 210 сут) не выявлено нежелательных явлений, потенцируемых пробиотическими препаратами [39].

Пробиотики, в состав которых входит *L. rhamnosus* GG, имеют обширную доказательную базу и показали высокую эффективность в терапии диареи различного генеза [40]. В настоящее время изучается возможность применения пробиотиков при функциональных запорах у детей. По данным одного из обзоров, значимых различий в отношении частоты и характера стула при терапии с пробиотиком в сравнении с плацебо у детей не выявлено, но отмечено снижение применения глицерина и уменьшение болевого абдоминального синдрома [41]. В другом исследовании изучали профилактические свойства *B. lactis* BB-12 в отношении предупреждения развития острых инфекций у грудных детей [42]. В исследование было включено 109 детей в возрасте 1 мес жизни, из которых 55 до 8-месячного возраста получали пробиотик, 54 — плацебо. Оценивались особенности пищевого режима, формирование навыков приема пищи и применения антибактериальных препаратов, а также все симптомы инфекционных заболеваний. В результате исследования на фоне приема пробиотика не зафик-

сировано снижения частоты инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем выявлено снижение (на 31%) частоты инфекций, что может быть опосредовано влиянием микробиома кишечника на функции врожденного и приобретенного иммунитета.

Интересные данные получены при изучении результатов применения пробиотиков вместе с вакцинацией против ротавирусной инфекции [43] и гриппа [44]. В частности, показано, что пробиотик *B. lactis* BB-12 при одновременном применении с вакциной от ротавирусной инфекции повышает синтез специфических антител по сравнению с вакцинированными детьми, не получившими пробиотик [43]. Кроме того, известно, что прием пробиотических штаммов *B. lactis* BB-12 или *L. casei* 431w значительно усиливает антигенспецифический иммунный ответ у здоровых лиц при вакцинации против гриппа [44]. Данные микробиологического исследования кала в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в которое включали новорожденных детей в возрасте 2–6 нед жизни, показали, что прием пробиотика *B. lactis* BB-12 в разовой дозировке  $\geq 10^6$  КОЕ увеличивал присутствие данного штамма в кишечнике [43]. Всего в исследование было включено 172 новорожденных, часть из них находилась на искусственном вскармливании и получала пробиотик, другие — на грудном вскармливании. В ходе исследования всем детям была проведена вакцинация против ротавирусной инфекции. При этом штаммы BB-12 обнаруживались при микробиологическом исследовании кала на более высоком уровне у детей на искусственном вскармливании по сравнению с контрольной группой и младенцами на естественном вскармливании, не получившими пробиотический препарат. У детей, получающих пробиотик, после вакцинации отмечались также более высокие значения специфических антител к ротавирусу. В результате исследования сделан вывод, что недостаточный иммунный ответ, возникающий при отсутствии грудного вскармливания или при рождении ребенка кесаревым сечением, может быть нивелирован приемом *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* BB-12. Применение у новорожденных препаратов, содержащих пробиотик BB-12, совмещалось с кормлением и было безопасным [43].

По мере накопления данных о влиянии микробиоты кишечника на течение пищевой аллергии стали появляться исследования, в которых изучались возможности управления атопическими заболеваниями путем коррекции микробиоты кишечника. В систематическом обзоре исследований о влиянии различных штаммов лактобактерий или их комбинаций с бифидобактериями на течение атопического дерматита у грудных детей продемонстрирована положительная динамика по шкале SCORAD [45]. Недостаточное количество исследований с применением бифидобактерий не позволяет сделать однозначные выводы об их влиянии на течение заболевания. Вместе с тем отмеченное снижение бифидобактерий в стуле детей грудного возраста, страдающих атопическим дерматитом, подтверждает перспективность изучения влияния бифидобактерий на течение этого заболевания [45].

#### **ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

В табл. 2 дана характеристика пробиотических препаратов, представленных на современном

**Таблица 2.** Пробиотические препараты, представленные на фармацевтическом рынке Российской Федерации и разрешенные к применению у детей в возрасте до 3 лет  
**Table 2.** Probiotics presented on pharmaceutical market of Russian Federation and approved in children aged under 3 years old

Название препарата	Пробиотические штаммы	Наличие штамма в коллекции	Устойчивость в ЖКТ	Наличие исследований эффективности <i>in vivo</i>	Статус QPS	Вспомогательные компоненты	Наличие готовой формы для детей грудного возраста	Специальные условия хранения
Бификол	<i>B. bifidum</i> 1, <i>Escherichia coli</i> M17	+	±	±	±	Нет	+	≤ 10°C
Аципол	<i>L. rhamnosus</i> LGG, <i>B. longum</i> СЕСТ 7894	+	+	+	+	Подсолнечное масло, кремния диоксид, DL-α-токоферола ацетат	+	≤ 10°C
Бак-сет бэби	<i>L. casei</i> PXN 37, <i>L. rhamnosus</i> PXN 54, <i>S. thermophilus</i> PXN 66, <i>L. acidophilus</i> PXN 35, <i>B. breve</i> PXN 25, <i>B. infantis</i> PXN 27, <i>B. longum</i> PXN 30	-	+	+	+	Фруктоолигосахариды из инулина (500 мг)	+	Комнатная температура (~25°C)
Бифиформ Бэби	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>S. thermophilus</i> TH-4	+	+	+	+	Мальтодекстрин, кремния диоксид, триглицериды средней цепи	+	Комнатная температура (~25°C)
Линекс для детей	<i>B. animalis</i> BB-12	+	+	+	+	Нет	± (требуется разведение)	Комнатная температура (~25°C)
Линекс для детей, капли	<i>B. animalis</i> BB-12	+	+	+	+	DL-α-токоферола ацетат, сахараза, натриевая соль аскорбиновой кислоты, лимонная кислота	+	Комнатная температура (~25°C)
Максилак Бэби	<i>L. acidophilus</i> LA-14, <i>L. casei</i> CBT, <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37, <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-115, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33, <i>B. lactis</i> BL-04, <i>B. bifidum</i> BF-2, <i>B. longum</i> BG-7	+	+	+	+	Фруктоолигосахариды (990 мг)	+	Комнатная температура (~25°C)
Нормобакт	<i>Bifidobacterium</i> BB-12, <i>L. acidophilus</i> LA-5	+	+	+	+	Двуоксид кремния и декстроза	(для детей старше 6 мес; требуется разведение)	4±2°C в заводской упаковке
Нормобакт L	<i>L. rhamnosus</i> GG	+	+	+	+	Мальтодекстрин (2155 мг), кремния диоксид (E551; 5 мг), фруктоолигосахариды (800 мг)	± (требуется разведение)	Комнатная температура (~25°C)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.  
 Note. ЖКТ — gastrointestinal tract.

фармацевтическом рынке РФ, по критериям, которые необходимо учитывать при выборе средства для применения у детей младшего возраста. Анализ препаратов проведен с учетом свойств микроорганизмов (их таксономической принадлежности), наличия исследований с положительным результатом применения, безопасность с позиции наличия статуса QPS и/или статуса GRAS, использованных вспомогательных веществ, формы выпуска, обеспечивающей удобство применения и дозирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пробиотических препаратов имеют регистрационный статус лекарственного средства и пищевой добавки и разрешены к применению у детей в соответствии с требованиями FAO/WHO. В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность и безопасность *B. lactis* BB-12, *L. rhamnosus* GG, *S. thermophilus* TH4, а также комбинации *B. bifidum* и *S. thermophilus* 065 у новорожденных и детей младшего возраста в профилактике и терапии диареи, ассоциированной с применением антибиотиков, острой инфекционной диареи, псевдомембранозного энтероколита. Вместе с тем актуальными остаются научные исследования критериев выбора лекарственных средств, пищевых добавок и продуктов питания на основе пробиотиков для их использования у детей и взрослых.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World gastroenterology organization global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
2. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. 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*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
3. Guarner F, Sander ME, Rami E, et al. World Gastroenterology Organization Global: Guidelines Probiotics and prebiotics. 2017. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
4. FAO/WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available from: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
5. Degnan FH. The US food and drug administration and probiotics: regulatory categorization. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2: S133–136; discussion S144–151. doi: 10.1086/523324.
6. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
7. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):399S–405S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.399s.
8. Haschke F, Weiping W, Guozai P, et al. Clinical trials prove the safety and efficacy of the probiotic strain Bifidobacterium Bb12 in follow-up formula and growing-up milks. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1998;146:26–30. doi: 10.1007/pl00014763.
9. He F, Ouwehan AC, Hashimoto H, et al. Adhesion of Bifidobacterium spp. to human intestinal mucus. *Microbiol Immunol*. 2001;45(3):259–262. doi: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb02615.x.
10. Lebeer S, Claes I, Tytgat HL, et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер Инновации».

## FINANCING SOURCE

Article is published with support of Pfizer Innovations LLC.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**В. Н. Дроздов, Е. В. Ших** — получение гонораров за чтение лекций от компании «Пфайзер». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Vladimir N. Drozdov, Evgeniya V. Shikh** — receives fees for lecturing from Pfizer.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**В. Н. Дроздов**

<http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

**О. А. Воробьева**

<http://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

**А. А. Астаповский**

<http://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

**Е. В. Ших**

<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(1):185–193. doi: 10.1128/AEM.06192-11.

11. Fda.gov [Internet]. Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.

12. Fda.gov [Internet]. Microorganisms & microbial-derived ingredients used in food (Partial List). 2018. Available from: <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/about-gras-notification-program>.

13. Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в педиатрической практике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 50–57. [Andreeva IV. Evidence-based data on effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* BB-12 in pediatric practice. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):50–57. (In Russ).]

14. Efsa.europa.eu [Internet]. Scientific opinion on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed. 2009. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1431.

15. Herman L, Chemaly M, Cocconcelli PS, et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett*. 2019;366(1). doi: 10.1093/femsle/fny260.

16. Терешкина О.И. Современные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов // *Биомедицина*. — 2011. — № 3. — С. 119–124. [Tereshkina OI. Sovremennyye kriterii otsenki bezopasnosti sostava lekarstvennykh preparatov. *Biomeditsina*. 2011;(3):119–124. (In Russ).]

17. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. — М., 2003. — 48 с. [Gorelov AV, Milyutina LN, Usenko DV. *Lechenie ostrykh kishechnykh infektsiy u detej*. Posobie dlya vrachej. Moscow; 2003. 48 p. (in Russ).]

18. Бельмер С.В., Карпина Л.М. Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции //

- Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 138–142. [Bel'mer SV, Karpina LM. Formation of intestinal biocenosis in infants and the ways of its correction. *Current Pediatrics*. 2010;9(4):138–142. (In Russ).]
19. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*. 2003;9(5):219–229. doi: 10.1016/j.anaerobe.2003.07.001.
20. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(6):1147S–1151S. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1147S.
21. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. 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(2):238–250. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
22. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции*. — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 63–68. [Kornienko E.A. Modern principles of selecting suitable probiotics. *Detskie infekcii*. 2007;6(3):63–68. (In Russ).]
23. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
24. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on Lactobacillus GG. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2015;61(4):273–292.
25. Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. Lactobacillus GG: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(3):483–498, ix. doi: 10.1016/j.gtc.2005.05.011.
26. Spinosa MR, Wallet F, Courcol RJ, Oggioni MR. The trouble in Tracing opportunistic pathogens: cholangitis due to Bacillus in a French hospital caused by a strain related to an Italian probiotic? *Microb Ecol Health Dis*. 2000;(12):99–101. doi: 10.1080/089106000435491.
27. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1012–1017. doi: 10.1086/318130.
28. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(4):558–562.
29. Агафонова Е.А., Петренко Л.Л., Леоненко Н.И., и др. Клиническое и иммунобиологическое значение пробиотической терапии у детей // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 2. — С. 61–64. [Agafonova EA, Petrenko LL, Leonenko NI, et al. Clinical and immunobiological value of probiotic therapy in children. *Zdorov'ia dytyny*. 2010;(2):61–64. (In Russ).]
30. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // *РМЖ*. — 2009. — Т. 17. — № 15. — С. 1000–1004. [Belyaeva IA, Mitish MD, Katosova LK. Effektivnost' ispol'zovaniya probiotikov u nedonoshenykh detey. *RMZ*. 2009;17(15):1000–1004. (In Russ).]
31. Зимняков В.М., Гаврюшина И.В. Заквасочная культура — технологический инструмент высококачественных молочных продуктов // *Инновационная техника и технология*. — 2014. — № 4. — С. 8–12. [Zimnyakov VM, Gavryushina IV. Impact on technological properties of prebiotics dairy and meat products. *Innovatsionnaya tekhnika i tekhnologiya*. 2014;(4):8–12. (In Russ).]
32. Тарасова Л.А., Данилова В.Н., Воронина Л.Н. Опыт коррекции нарушения баланса микробиоты кишечника у младенцев на фоне вторичной лактазной недостаточности // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 4. — С. 122–124. [Tarasova LA, Danilova VN, Voronina LN. Experience in the correction of the intestine microbiotadys dysbalance on the background of secondary lactase deficiency. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):122–124. (In Russ).]
33. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. doi: 10.1097/O1.mcg.0000159217.47419.5b.
34. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95.
35. Hungin AP, Mitchell CR, Whorwell P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms — an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8):1054–1070. doi: 10.1111/apt.14539.
36. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):864–886. doi: 10.1111/apt.12460.
37. Ducrotte P. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012–4018. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
38. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344(8929):1046–1049. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
39. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267. doi: 10.1093/ajcn/79.2.261.
40. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2011. — № 2. — С. 3–8. [Petrov VI. Basic principles and methodology in evidence based medicine. *Vestnik VolIGMU*. 2011;(2):3–8. (In Russ).]
41. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, et al. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation — a double-blind, controlled, crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(4):441–450. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04970.x.
42. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*. 2011;105(3):409–416. doi: 10.1017/S0007114510003685.
43. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, et al. Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1 Suppl):106S–117S. doi: 10.1177/0148607111430817.
44. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2012;107(6):876–884. doi: 10.1017/S000711451100420X.
45. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):635–641. doi: 10.1111/ijd.13873.