



Доказательная база эффективности пробиотиков у детей

К.м.н. И.А. ДРОНОВ, к.м.н. Е.М. МУХАМЕТОВА

В обзоре представлены сведения об эффективности использования пробиотических микроорганизмов в педиатрической практике.

Суммированы имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные об эффективности использования пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, коррекции дисбиотических расстройств. Рассмотрено лечебное и профилактическое использование пробиотиков при аллергических заболеваниях и других нозологических формах. Особое внимание уделено вопросам безопасности пробиотиков.

Пробиотики – лекарственные средства и биологически активные добавки, содержащие штаммы представителей нормальной микрофлоры, которые благоприятно влияют на организм. Пробиотические штаммы бактерий также могут входить в состав продуктов питания [1, 2].

Пробиотики: история и современность

Впервые о функциональной роли бактерий в процессе пищеварения высказался Л. Пастер около 150 лет назад. Изучая «болезни вина», он установил, что брожение является результатом деятельности микроорганизмов и что вид брожения связан с определенными бактериями. Это открытие позволило Л. Пастеру предположить, что бродильные процессы в кишечнике человека и животных тоже обусловлены бактериями [3].

Серьезное изучение роли микрофлоры в организме человека началось в начале прошлого века в

Институте Пастера и связано с именем великого русского ученого И.И. Мечникова, лауреата Нобелевской премии за открытия в области иммунитета. Мечников предложил концепцию взаимоотношений человека и его микрофлоры и высказал идею о том, что можно модифицировать микрофлору кишечника, заменяя вредные микробы полезными. Он обратил внимание на то, что, по результатам переписи населения в Европе, в Болгарии, особенно в сельской местности, число долгожителей оказалось намного больше, чем в других странах, и связал это с особенностями диеты, а именно с употреблением большого количества традиционного кисломолочного продукта – «болгарского кислого молока» (йогурта) [1, 3]. В 1905 г. болгарский врач С. Григоров выделил две бактерии, вызывающие ферментацию в «болгарском кислом молоке»: палочковидную (*Lactobacillus bulgaricus*) и сферическую (*Streptococcus thermophilus*).

На основе этих бактерий И.И. Мечников создал первый пробиотик – знаменитую «мечниковскую простоквашу» – и предложил ее использование в лечебных целях [4].

В эти же годы французский педиатр А. Тиссье, также работавший в Институте Пастера, обнаружил закономерность: у детей с диареей в стуле было снижено количество Y-образных бактерий (названных бифидобактериями), тогда как у здоровых детей уровень этих бактерий был высоким. Было высказано предположение о том, что бифидобактерии играют роль в защите от кишечных инфекций, и предложено использовать их в лечебных целях при диарее [1, 2].

Большой вклад в изучение кишечной микрофлоры человека внес немецкий ученый А. Ниссле. Именно он предложил термин «дисбактериоз». В 1917 г. А. Ниссле выделил и стал использовать в лечебных целях непатогенный штамм *Escherichia coli* с антагонистическими свойствами в отношении возбудителей кишечных инфекций. В то время это имело особую актуальность, поскольку еще не были открыты антибиотики [2].

В 1923 г. французский микробиолог А. Булар, работая в Индокитае, обратил внимание на то, что местные жители при диарее с успехом используют кожуру ряда тропических фруктов. Проведя исследования, он выделил из кожуры фруктов дрожжи рода сахарных грибов (*Saccharomyces boulardii*). В последующем лиофилизат этих дрож-

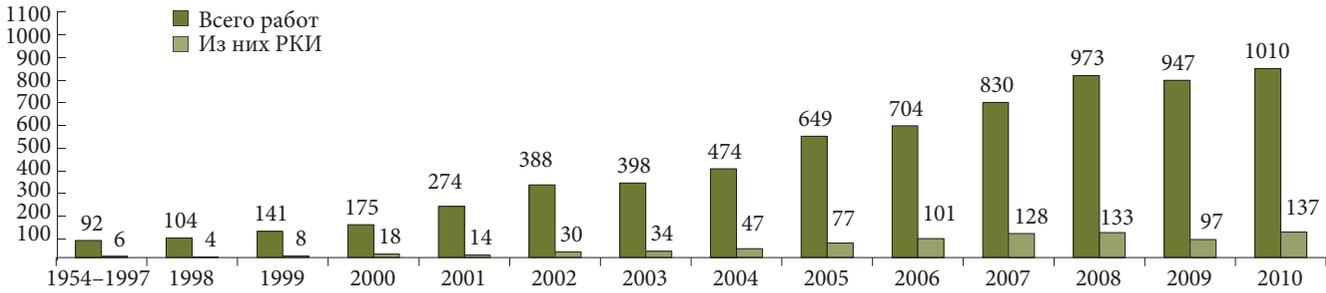


Рис. Количество публикаций, касающихся пробиотиков, в базе данных Medline за 1954–2010 гг.

жей стали использовать в качестве средства для лечения диареи. В дальнейшем научный интерес к микрофлоре человека и пробиотикам на несколько десятилетий снизился ввиду того, что многие научные теории относительно микрофлоры организма не нашли своего практического подтверждения, а также в связи с появлением эффективных антибактериальных средств для лечения кишечных инфекций. Однако в последнее десятилетие отмечается значительное увеличение научного интереса к пробиотикам [5]. Об этом наглядно свидетельствует анализ публикаций в базе данных Medline (рис.): если за период с 1954 по 1997 г. было опубликовано менее 100 работ, касающихся пробиотиков, то только за 2009 г. их число было в 10 раз больше, при этом существенную долю составляют рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Согласно современным данным, пробиотики можно разделить на четыре группы: лактобактерии, бифидобактерии, прочие кисло-

молочные бактерии (энтерококки, стрептококки и др.) и различные не кисломолочные микроорганизмы (кишечная палочка, бациллы, дрожжи и др.) [6]. Пробиотики способны оказывать многофакторное воздействие на систему пищеварения и организм в целом посредством иммунологических и неиммунологических механизмов (табл.). В настоящее время имеется серьезная доказательная база по эффективности пробиотиков в лечении и профилактике инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и некоторых аллергических заболеваний у детей. Кроме того, имеются отдельные исследования, свидетельствующие в пользу эффективности пробиотиков при других состояниях: респираторных инфекциях, воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других. Однако оценка эффективности пробиотических средств серьезно затруднена в связи с их гетерогенностью и отсутствием единых протоколов исследования. Существуют значимые различия

в эффективности отдельных пробиотиков, остаются нерешенными вопросы об оптимальных дозах пробиотиков, целесообразности использования их комбинаций, что требует проведения дальнейших клинических исследований.

Пробиотики в лечении и профилактике заболеваний ЖКТ у детей

На сегодняшний день имеются существенные доказательства необходимости применения пробиотиков у недоношенных новорожденных с целью профилактики некротизирующего энтероколита. Представленный в начале 2008 г. Кокрановский систематический обзор показал, что при назначении энтеральных пробиотиков уменьшается риск развития тяжелого некротизирующего энтероколита и летальности у недоношенных детей. Однако, по данным обзора, требовались дополнительные исследования для определения эффективности и безопасности пробиотиков у новорожденных с очень низкой массой

Таблица. Механизмы действия пробиотиков*

Эффекты пробиотиков	
Иммунологические	Неиммунологические
Активация функции презентации антигенов локальными макрофагами для В-лимфоцитов	Переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенными микроорганизмами
Повышение продукции секреторного иммуноглобулина А (IgA)	Создание неблагоприятной среды для патогенных микроорганизмов в результате изменения локального pH
Повышение продукции секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно	Производство бактериоцинов, подавляющих патогенные микроорганизмы
Коррекция цитокиновых профилей	Удаление супероксидных радикалов
Индукция сниженной реактивности на пищевые аллергены	Стимуляция продукции эпителиальной слизи
	Повышение барьерной функции кишечника
	Конкуренция с патогенными микроорганизмами за адгезию
	Инактивация продуцируемых патогенными микроорганизмами токсинов

* Адаптировано по [2].



тела (менее 1500 г) [7]. И уже в конце 2008 г. были представлены результаты мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования перорального применения комбинированного пробиотика (*B. bifidum* и *L. acidophilus*) у новорожденных с очень низкой массой тела с целью профилактики некротизирующего энтероколита. Исследование включало 434 ребенка в 7 отделениях интенсивной терапии для новорожденных в Тайване. Результаты исследования показали, что в группе детей, получавших пробиотик, энтероколит наблюдался в 3,5 раза реже, а летальность была в 5 раз меньше [8].

В научной литературе представлено большое число работ, посвященных эффективности и безопасности применения различных пробиотиков в качестве средства для лечения и профилактики острых кишечных инфекций. Результаты Кокрановского систематического обзора говорят о том, что при инфекционной диарее у детей и взрослых помимо проведения регидратации целесообразно назначать пробиотики, поскольку на фоне их применения уменьшается риск сохранения диарей к третьему дню лечения и снижается длительность диарей на 30,5 ч [9].

По данным метаанализа 18 исследований, использование различных пробиотиков ведет к сокращению длительности острой диарей у детей младше 5 лет приблизительно на сутки [10].

В другой метаанализ было включено только 9 исследований, касавшихся применения пробиотиков рода *Lactobacillus* у детей с острой инфекционной диареей. Установлено, что использование таких пробиотиков ведет к уменьшению продолжительности диарей на 0,7 дня и снижает число дефекаций на 1,6 ко второму дню лечения. Авторы подчеркивают также высокую безопасность лекарственных средств на основе пробиотиков рода *Lactobacillus* у детей [11]. Таким образом, в настоящее время имеются серьезные доказательства целесообразности применения пробиотиков как средств для лечения острых кишечных инфекций у детей.

Данные научной литературы последних лет свидетельствуют о пользе включения пробиотиков в комплексную терапию пораженной системы пищеварения, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Установлено, что отдельные виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* обладают *in vitro* бактерицидным эффектом в отношении *H. pylori*, продуцируя бактериоцины или органические кислоты, и препятствуют адгезии *H. pylori* к эпителиальным клеткам. Эти защитные эффекты пробиотиков подтверждены в экспериментальных исследованиях на животных. Результаты клинических исследований у детей и взрослых показали, что пробиотики, как правило, обычно не уничтожают *H. pylori*, но уменьшают степень колонизации в желудке и при использовании совместно с антибактериальной терапией могут усиливать эрадикацию *H. pylori*. Пробиотики, обладая антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, также могут стабилизировать барьерную функцию желудка и уменьшать выраженность воспалительных изменений слизистой оболочки.

В современной концепции, принятой вторым Маастрихтским соглашением в 2000 г., пробиотики рассмотрены как потенциальное средство лечения инфекции, вызванной *H. pylori*, и ассоциированного с ней воспаления желудка. Кроме того, пробиотики способны уменьшать нежелательные явления при антибактериальной терапии [12]. Проведенное несколько лет назад мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование у детей с гастритом показало, что добавление к стандартной трехкомпонентной терапии молочного продукта с *L. casei* достоверно увеличивало эрадикацию *H. pylori*: на 27,1% для всех пациентов, включенных в исследование (intention to treat – ITT-анализ), и на 30,3% для пациентов, закончивших исследование согласно протоколу (per-protocol – PP-анализ) [13].

Большинство научных исследований посвящено их использованию для

профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи, поскольку одной из ее причин является подавление нормальной микрофлоры кишечника, что создает благоприятные условия для размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также ведет к метаболическим нарушениям. Представленный в 2007 г. Кокрановский систематический обзор был посвящен применению пробиотиков для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей. Результаты обзора свидетельствуют о том, что применение пробиотиков перспективно для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей, но необходимы дальнейшие исследования, поскольку до настоящего времени не установлено, какие пробиотики целесообразно использовать у детей в зависимости от возраста, и не определена оптимальная длительность терапии. Наибольшее число подтверждений эффективности предотвращения антибиотикоассоциированной диареи у детей в настоящее время имеется для *L. rhamnosus* GG, *L. sporogens* и *S. boulardii*. Также было установлено, что пробиотики безопасны для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей [14].

Пробиотики в лечении и профилактике аллергических заболеваний у детей

Одной из возможных причин роста количества аллергических заболеваний может являться нарушение микрофлоры кишечника. Представленный в 2007 г. Кокрановский систематический обзор был посвящен применению пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний и пищевой гиперсенситизации у детей раннего возраста. По результатам анализа установлен профилактический эффект пробиотиков для атопического дерматита. Наибольшее число подтверждений эффективности было для *Lactobacillus rhamnosus* GG. Но в связи с существенной гетерогенностью проанализированных исследований требуется дальнейшее изучение данного вопроса [15].



Представленный метаанализ исследований применения пробиотиков для лечения и профилактики atopического дерматита у детей показал, что из девяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с комплексной оценкой поражения кожи по индексу SCORAD достоверный лечебный эффект пробиотиков был установлен в семи работах. Однако в двух из них эффект наблюдался только у детей с IgE-ассоциированным atopическим дерматитом, а в одной – только у детей с пищевой аллергией. В двух из трех рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях был установлен профилактический эффект пробиотиков в отношении atopического дерматита у грудных детей с высоким риском atopии [16].

Представленный в 2008 г. метаанализ исследований у детей и взрослых показал, что пробиотики достоверно уменьшают симптомы аллергического ринита и снижают потребность в медикаментозной терапии. Однако требуется проведение более качественных исследований по этой проблеме [17].

Эффективность различных пробиотических штаммов в коррекции дисбиотических расстройств у детей

Пробиотическими штаммами с подтвержденной на сегодня эффективностью, прежде всего у детей раннего возраста, являются *Bifidobacterium lactis BB-12*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Streptococcus thermophilus*.

Имеются экспериментальные данные, что *Bifidobacterium lactis BB-12* обладает способностью колонизировать кишечник ребенка с первых дней жизни [18]. Также показано, что прием *Bifidobacterium lactis BB-12* достоверно увеличивает уровень продукции IgA в кишечнике у детей раннего возраста [19]. А в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании у недоношенных детей был установлено, что назначение *Bifidobacterium lactis BB-12* достоверно увеличивало уровень бифидофлоры в фекалиях, при этом снижая уровень

бактерий семейства кишечных и кластридий [20].

В 2009 г. было выполнено лабораторное сравнительное исследование четырех пробиотиков: *B. lactis BB-12*, *Escherichia coli EMO*, *L. casei* и *S. boulardii*. Было показано, что *in vitro* только *B. lactis BB-12* и *L. casei* синтезируют вещества с антимикробными свойствами и подавляют рост патогенных бактерий. Гидрофобные свойства клеточной стенки присущи *B. lactis BB-12* и *E. coli EMO*, что является предиктором адгезивных свойств и высокой способности колонизировать кишечник. Также было установлено, что *Bifidobacterium lactis BB-12* стимулируют выработку секреторного IgA у лабораторных животных (на одном уровне с *E. coli EMO*, но в меньшей степени, чем *S. boulardii*) [21]. В научной литературе представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования перорального применения комбинированного пробиотика (*B. infantis*, *S. thermophilus* и *B. lactis BB-12*) у новорожденных с очень низкой массой тела с целью профилактики некротизирующего энтероколита. Результаты исследования показали, что в группе детей, получавших пробиотик, энтероколит развивался в 4,1 раза реже, при этом летальные случаи наблюдались только в контрольной группе [22].

Вскармливание материнским молоком является «золотым стандартом» питания ребенка первого года жизни. Естественное вскармливание обладает целым рядом принципиальных преимуществ по сравнению с искусственным. В частности, олигосахариды женского молока обладают выраженным пребиотическим эффектом – они стимулируют рост бифидобактерий в толстой кишке, что ведет к торможению развития патогенной и условно-патогенной флоры. Грудное молоко также способствует выработке у ребенка секреторного IgA. Эти факторы играют важную роль в том, что дети, получающие материнское молоко, меньше подвержены кишечным и респираторным

инфекциям. Важнейшим преимуществом естественного вскармливания является снижение риска развития аллергии [23].

Однако по разным причинам дети первого года жизни часто находятся на искусственном вскармливании. В качестве одного из способов, уменьшающих в определенной степени недостатки искусственного вскармливания, рассматривается добавление пробиотиков в молочную смесь или дополнительное назначение пробиотиков. В научной литературе представлен ряд работ, показавших целесообразность использования для искусственного вскармливания детей молочных смесей с добавлением *Bifidobacterium lactis BB-12* (отдельно или в комбинации с другими пробиотиками). Так, еще 15 лет назад в доказательном исследовании было установлено, что у новорожденных детей, получающих молочную смесь с *Bifidobacterium lactis BB-12*, количество бифидобактерий соответствует уровню их у детей, находящихся на естественном вскармливании, и существенно выше, чем у детей, получающих стандартную смесь [24].

У детей первых месяцев жизни, получавших молочные смеси только с *B. lactis BB-12* или дополнительно с *S. thermophilus*, отмечались более высокие темпы физического развития [25]. Также показано, что длительное использование молочной смеси с *B. lactis BB-12* и *S. thermophilus* у детей первых двух лет жизни имеет высокий профиль безопасности, а кроме того, достоверно снижает частоту развития кишечной колики и потребность в применении антибиотиков [26].

В 1994 г. в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, одном из первых доказательных исследований относительно пробиотиков, было показано, что использование молочной смеси с добавлением *B. lactis BB-12* и *S. thermophilus* в питании госпитализированных детей в возрасте от 5 до 24 месяцев достоверно уменьшает риск развития диареи (с 31% до 7%) и частоту выделе-

частота энтероколитов



ния ротавируса (с 39% до 10%) [27]. Позднее в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании у детей в возрасте до 8 месяцев, находящихся на искусственном вскармливании (с возраста менее 2 месяцев), было показано, что использование молочной смеси с *B. lactis BB-12* достоверно в 1,4 раза снижает число эпизодов диареи и несколько уменьшает ее длительность [28]. Также в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании был рассмотрен эффект профилактического применения молочных смесей с пробиотиками *L. reuteri* и *B. lactis BB-12* здоровыми детьми в возрасте от 4 до 10 месяцев, находящимися по решению родителей на искусственном вскармливании и посещающими детский сад. Установлено, что частота эпизодов диареи и их длительность, а также частота эпизодов повышения температуры по различным причинам были достоверно ниже в группах получавших пробиотики по сравнению с группой плацебо. Эти же авторы в последующем исследовании показали высокий профиль безопасности молочных смесей с указанными пробиотиками [29, 30]. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании (с возраста менее 2 месяцев), было установлено достоверное положительное влияние назначения комбинированного пробиотика, содержащего *B. lactis BB-12* и *L. rhamnosus GG*, на частоту респираторных инфекций. В группе детей, получавших молочную смесь с пробиотиком, более чем в 2 раза реже развивался острый средний отит, почти в 3 раза реже требовалось назначение антибиотиков и наблюдались повторные респираторные инфекции. Ранее этими же авторами было установлено, что на фоне применения данного пробиотика ускоряется формирование иммунной системы у детей [31, 32].

В научной литературе имеются данные, что пробиотики, содержащие *Bifidobacterium lactis BB-12*, уменьшают вероятность развития антибиотикоассоциированной диареи. По данным метаанализа 6 доказательных исследований, применение пробиотиков предотвращает развитие антибиотикоассоциированной диареи у 1 из 7 детей. Наибольшим эффектом при этом обладают пробиотики на основе *L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*, а также комбинированный пробиотик, содержащий *B. lactis BB-12* и *S. thermophilus* [33]. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании показано, что применение смеси на основе гидролизатов сывороточных белков с добавлением *B. lactis BB-12* или *L. rhamnosus GG* у детей первых месяцев жизни ведет к достоверно более выраженному эффекту по индексу SCORAD по сравнению с применением смеси на основе гидролизатов сывороточных белков без пробиотиков [34]. Еще в одном доказательном исследовании установлено, что на фоне использования *Bifidobacterium lactis BB-12* у детей первых месяцев жизни уменьшаются проявления атопического дерматита [35]. А в недавнем двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании было показано, что применение комбинированного пробиотика, содержащего *L. acidophilus* и *B. lactis BB-12*, у детей с полинозом ведет к некоторому уменьшению выраженности и длительности симптомов ринита, а также достоверно снижает число эозинофилов в слезистой оболочке носа [36]. Таким образом, на сегодня в научной литературе имеется наибольшее количество доказательных данных об эффективности пробиотических штаммов *B. lactis BB-12*, *S. thermophilus* и *L. rhamnosus GG* при различных заболеваниях ЖКТ, аллергических заболеваниях и ряде других состояний у детей, прежде всего раннего возраста. В 2009 г. на отечественном фармацевтическом рынке была зарегистрирована новая биологически активная добавка к пище для про-

филактики и лечения дисбиоза кишечника у детей с первых дней жизни – Бифиформ Бэби («Ферросан А/С» (Дания), свидетельство о государственной регистрации Бифиформ Бэби № RU.77.99.11.003.E.000122.08.10 от 02.08.2010). В состав 1 дозы входят: *Bifidobacterium lactis BB-12* 10⁹ КОЕ, *Streptococcus thermophilus* TH-4 10⁸ КОЕ. Дневная доза составляет 0,5 г препарата в виде суспензии. Важной особенностью этого препарата является то, что он разрешен к применению у детей с самого рождения и выпускается в жидкой форме во флаконах с пипеткой-дозатором. Необходимо отметить, что на сегодня это единственный препарат, разрешенный к применению у детей с такого раннего возраста, со специальной формой выпуска. Имеющиеся научные данные позволяют рекомендовать пробиотик Бифиформ Бэби для новорожденных и грудных детей, в том числе с отягощенным перинатальным анамнезом, недоношенным, а также для детей, находящихся на искусственном вскармливании, для профилактики развития нарушений микробиоценоза кишечника и их коррекции [37, 38]. В 2010 г. в России зарегистрировано лекарственное средство для детей 3–12 лет, содержащее *L. rhamnosus GG* 10⁹ КОЕ, *B. lactis BB-12* 10⁹ КОЕ и витамины группы В, под названием Бифиформ Кидс («Ферросан А/С» (Дания), регистрационное удостоверение № ЛСР-009020/10 от 31.08.2010). Препарат выпускается в виде жевательных таблеток с апельсиново-малиновым вкусом специально для детей. Учитывая имеющиеся научные данные об эффективности пробиотических штаммов, вошедших в состав препарата Бифиформ Кидс, он показан детям старше 3 лет для лечения острых кишечных инфекций установленной и неустановленной этиологии, включая вирусные диареи, для профилактики и лечения дисбактериозов различной этиологии, в том числе сопровождающихся угнетением иммунной системы, а также в комплексной терапии пищевой аллергии. ☉

Литература
→ С. 69–70

БИФИФОРМ® БЭБИ

НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Реклама
Производитель: Ферросан А/С, Дания
Св. о гос. регистрации №RU.77.99.11.003.E.000122.08.10 от 02.08.2010



- **БИФИФОРМ® БЭБИ** разработан датскими специалистами для детей с первых дней жизни
- **БИФИФОРМ® БЭБИ** является источником полезных пробиотических бактерий для нормализации микрофлоры кишечника
- Оригинальная конструкция флакона позволяет приготовить суспензию перед применением на весь курс лечения и точно дозировать ее с помощью пипетки

Ferrosan

www.biform.ru

Перед применением проконсультируйтесь со специалистом



34. *Preud'Homme D.L., Michail S., Hodges C., Milliken T., Mezzoff A.G.* Use of wireless capsule endoscopy in the management of severe Henoch – Schonlein purpura // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. № 3. P. 904–906.
35. *Neumann S., Schoppmeyer K., Lange T., Wiedmann M., Golsong J., Tannapfel A., Mossner J., Niederwieser D., Caca K.* Wireless capsule endoscopy for diagnosis of acute intestinal graft-versus-host disease // *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 65. № 3. P. 403–409.
36. *Ge Z.Z., Chen H.Y., Gao Y.J., Gu J.L., Hu Y.B., Xiao S.D.* Clinical application of wireless capsule endoscopy in pediatric patients for suspected small bowel diseases // *Eur. J. Pediatr.* 2007. Vol. 166. № 8. P. 825–829.
37. *Mylonaki M., Fritscher-Ravens A., Swain P.* Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding // *Gut*. 2003. Vol. 52. № 8. P. 1122–1126.
38. *Lewis B.S., Swain P.* Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study // *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 56. № 3. P. 349–353.
39. *Lo S.K., Mehdizadeh S.* Therapeutic uses of double balloon enteroscopy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2006. Vol. 16. № 2. P. 363–376.
12. *Gotteland M., Brunser O., Cruchet S.* Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 8. P. 1077–1086.
13. *Sýkora J., Valečková K., Amlerová J., Siala K., Dedek P., Watkins S., Varvarovská J., Stozický F., Pazdiora P., Schwarz J.* Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39. № 8. P. 692–698.
14. *Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M., Vohra S.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 2. CD004827.
15. *Osborn D.A., Simm J.K.* Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 4. CD006475.
16. *Betsi G.I., Papadavid E., Falagas M.E.* Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008. Vol. 9. № 2. P. 93–103.
17. *Vliagoftis H., Kouranos V.D., Betsi G.I., Falagas M.E.* Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 101. № 6. P. 570–579.
18. *Wall R., Hussey S.G., Ryan C.A., O'Neill M., Fitzgerald G., Stanton C., Ross R.P.* Presence of two *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotic strains in the neonatal ileum // *ISME J.* 2008. Vol. 2. № 1. P. 83–91.
19. *Fukushima Y., Kawata Y., Hara H., Terada A., Mitsuoka T.* Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children // *Int. J. Food Microbiol.* 1998. Vol. 30. № 1–2. P. 39–44.
20. *Mohan R., Koebnick C., Schildt J., Schmidt S., Mueller M., Possner M., Radke M., Blaut M.* Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *J. Clin. Microbiol.* 2006. Vol. 44. № 11. P. 4025–4031.
21. *Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R.* Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties // *Arch. Microbiol.* 2009. Vol. 191. № 8. P. 623–630.
22. *Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M., Kaplan M., Rudensky B., Caplan M., Hammerman C.* Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // *J. Pediatr.* 2005. Vol. 147. № 2. P. 192–196.
23. *Капранова Е.И., Генне Н.А., Нароган М.В., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Лукоянова О.Л.* Основы вскармливания детей первого года жизни. Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. 94 с.
24. *Langhendries J.P., Detry J., Van Hees J., Lamboray J.M., Darimont J., Mozin M.J., Secretin M.C., Senterre J.* Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995. Vol. 21. № 2. P. 177–181.
25. *Nopchinda S., Varavithya W., Phuapradit P., Sangchai R., Suthutvoravut U., Chantraruksa V., Haschke F.* Effect of bifidobacterium Bb12 with or without *Streptococcus thermophilus* supplemented formula on nutritional status // *J. Med. Assoc. Thai.* 2002. Vol. 85. Suppl. 4. P. 1225–1231.
26. *Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., Yolken R.H.* Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 79. № 2. P. 261–267.
27. *Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A., Yolken R.H.* Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus // *Lancet*. 1994. Vol. 344. № 8929. P. 1046–1049.

И.А. ДРОНОВ, Е.М. МУХАМЕТОВА
Доказательная база эффективности
пробиотиков у детей

1. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: 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. Argentina, 2001. P. 34.
2. World Gastroenterology Organisation practice guideline: probiotics and prebiotics. 2008. P. 22.
3. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Костадинова В.Н., Четманова В.Н.* Пробиотики и пребиотики при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей. М.: Медпрактика-М, 2004. 72 с.
4. *Георгиева М., Паскалев Д.* Болгарский вклад в учение о пробиотиках: Стамен Григоров и его знаменитое открытие бактерии *Lactobacillus bulgaricus* // *Нефрология*. 2009. Т. 13. № 1. С. 107–111.
5. *Андреева И.В.* Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006. Т. 8. № 2. С. 151–172.
6. *Holzappel W.H., Haberer P., Geisen R., Björkroth J., Schillinger U.* Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. Suppl. 2. P. 365S–373S.
7. *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.
8. *Lin H.C., Hsu C.H., Chen H.L., Chung M.Y., Hsu J.F., Lien R.I., Tsao L.Y., Chen C.H., Su B.H.* Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. № 4. P. 693–700.
9. *Allen S.J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L.F.* Probiotics for treating infectious diarrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 11. CD003048.
10. *Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W., Diaz A., Davidson E.J.* Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. № 11. P. 2625–2634.
11. *Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A.* *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis //



Литература

28. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. Vol. 38. № 3. P. 288–292.
29. 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. № 1. Vol. 115. P. 5–9.
30. Weizman Z., Alsheikh A. Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study // *J. Am. Coll. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 5. P. 415–419.
31. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 101. № 11. P. 1722–1726.
32. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants // *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 60. № 2. P. 221–224.
33. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149. № 3. P. 367–372.
34. Isolauri E., Arvola T., Sütas Y., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30. № 11. P. 1604–1610.
35. Kirjavainen P.V., Arvola T., Salminen S.J., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? // *Gut.* 2002. Vol. 51. № 1. P. 51–55.
36. Ouwehand A.C., Nermes M., Collado M.C., Rautonen N., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. № 26. P. 3261–3268.
37. Беляева И.А., Митши М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // *РМЖ. Мать и дитя. Педиатрия. Детская гастроэнтерология и нутрициология.* 2009. Т. 17. № 15. С. 1000–1004.
38. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Катосова Л.К., Волкова В.В., Шахтактинская Ф.Ч. Эффективность использования пробиотика Бициформ Бэби у детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии // *Педиатрическая фармакология.* 2009. Т. 6. № 5. С. 41–45.
8. Маев И.В. Хронический запор // *Лечащий врач.* 2001. № 7. С. 15–19.
9. Парфенов А.И. Запор: от симптома к болезни // *Гастроэнтерология.* 2003. № 5. С. 23–28.
10. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Büla C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update // *Drugs Aging.* 2004. Vol. 21. № 14. P. 911–930.
11. Филон А.Ф., Калганов И.Д., Китчиева Г.М. Эффективность применения Нормазе в ранний послеоперационный период после хирургических вмешательств на толстой кишке // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* 2008. № 5. С. 32–35.
12. Freedman M.D., Schwartz H.J., Roby R., Fleisher S. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial // *J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 37. № 10. P. 904–907.
13. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Применение препарата Нормазе у беременных с запорами // *Трудный пациент.* 2009. Т. 7. № 1. С. 4–8.
14. Müller M., Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1995. Vol. 125. № 36. P. 1689–1693.
15. Карамеев А.Е. Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями // *Научно-практическая ревматология.* 2008. № 6. С. 69–73.
16. Sanders J.F. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1978. Vol. 26. № 5. P. 236–239.
17. Wesselius-De Casparis A., Braadbaart S., Bergh-Bohlken G.E., Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study // *Gut.* 1968. Vol. 9. № 1. P. 84–86.
18. Щерба Е.Г. Состояние пищевода и кардиоэзофагеального перехода у детей с хроническим запором: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 33 с.
19. Plunkett A., Phillips C.P., Beattie R.M. Management of chronic functional constipation in childhood // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 33–46.
20. Цветкова Л.Н., Мухина Т.Ф., Мусеев А.Б., Тернавский А.П., Горячева О.А., Щерба Е.Г. Острый запор – коррекция и возможные исходы // *Педиатрия.* 2011. Т. 90. № 2. С. 28–33.
21. Ropert A., Cherbut C., Rozé C., Le Quellec A., Holst J.J., Fu-Cheng X., Bruley des Varannes S., Galmiche J.P. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111. № 2. P. 289–296.
22. Solga S.F. Probiotics can treat hepatic encephalopathy // *Med. Hypotheses.* 2003. Vol. 61. № 2. P. 307–313.
23. Vince A.J., Burrige S.M. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose // *J. Med. Microbiol.* 1980. Vol. 13. № 2. P. 177–191.
24. Bajaj J.S., Ridlon J.M., Hylemon P.B., Thacker L.R., Heuman D.M., Smith S., Sikaroodi M., Gillevet P.M. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011.
25. Bongaerts G., Severijnen R., Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy // *Med. Hypotheses.* 2005. Vol. 64. № 1. P. 64–68.
26. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 2. CD003044.
27. Blei A.T., Córdoba J.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. № 7. P. 1968–1976.
28. Cesario K.B., Choure A., Carey W.D. Complications of cirrhosis: Ascites, hepatic encephalopathy, and variceal hemorrhage // *Current Clinical Medicine / Ed. by W.D. Carey.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010. P. 524–533.
29. Prakash R., Mullen K.D. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 9. P. 515–525.
30. Luo M., Li L., Lu C.Z., Cao W.K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011.

Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

Лактулоза: аргументы и факты

1. Paré P., Bridges R., Champion M.C., Ganguli S.C., Gray J.R., Irvine E.J., Plourde V., Poitras P., Turnbull G.K., Moayyedi P., Flook N., Collins S.M. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment // *Can. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 21. Suppl. B. P. 3B–22B.
2. Johanson J. Review of the treatment options for chronic constipation // *MedGenMed.* 2007. Vol. 9. № 2. P. 25.
3. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 4. P. 936–971.
4. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // *Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 2. № 10. P. 736–749.
5. Rouse M., Chapman N., Mahapatra M., Grillage M., Atkinson S.N., Prescott P. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults // *Br. J. Clin. Pract.* 1991. Vol. 45. № 1. P. 28–30.
6. Quah H., Ooi B., Seow-Choen F., Sng K., Ho K. Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation // *Tech. Coloproctol.* 2006. Vol. 10. № 2. P. 111–114.
7. Sobhani I., Sansarricq M., Flourie B. Laxative effect and tolerance of lactulose administered in one or two intakes in the treatment of chronic idiopathic constipation. Groupe d'Investigateurs O'ile-de-France (GIIF) // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1996. Vol. 20. № 4. P. 362–366.