

## Резолюція Експертної ради з Оцінки ефективності та безпеки використання Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі при різних симптомах розладів шлунково-кишкового тракту

25 квітня 2020 року відбулась віртуальна Експертна рада «Оцінка ефективності та безпеки застосування Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі при різних симптомах розладів шлунково-кишкового тракту» під головуванням д.м.н., професора, академіка НАМН України Майданника Віталія Григоровича, що об'єднала провідних українських експертів у галузі неонатології, педіатрії, гастроентерології та імунології.

### Склад Експертної ради

Голова Експертної ради:

**Майданник Віталій Григорович**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії НМУ ім. О.О. Богомольця, Почесний Голова Федерації педіатрів країн СНД, Заслужений лікар України, Лауреат Державної премії України в галузі науки та техніки

Робоча група Експертної ради:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна**, д.м.н., професор, Президент Асоціації неонатологів України, Заслужений лікар України, заступник директора з перинатальної медицини та завідувач відділення неонатології НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

**Бекетова Галина Володимирівна**, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, Голова Асоціації педіатрів м. Києва, експерт МОЗ України з державних закупівель

**Шадрін Олег Геннадійович**, д.м.н., професор, Президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, завідувач відділення проблем харчування і соматичних захворювань у дітей раннього віку НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Заслужений діяч науки і техніки України

**Воробйова Ольга Володимирівна**, д.м.н., професор, провідний науковий співробітник кафедри неонатології НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

**Няньковський Сергій Леонідович**, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького

**Волоха Алла Петрівна**, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних захворювань та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика, Віце-президент ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології»

**Матвієнко Ірина Миколаївна**, к.м.н., старший науковий співробітник дитячого консультативно-діагностичного центру НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

### Вступ

На даний час накопичена велика кількість доказів користі пробіотиків для здоров'я людини, однак, попри наявний науково-практичний інтерес та широку доказову базу, вибір пробіотичних засобів в клінічній практиці залишається непростим. Одна з причин — це відсутність офіційних рекомендацій, а також уніфікованих критеріїв раціональної пробіотичної терапії та профілактики порушень мікрофлори кишечника та інших станів. Особливо складним є вибір профілактичних та лікувальних доз пробіотиків у дітей різного віку.

Зростаючий ринок пробіотиків, наявність різних комбінацій штамів та лікарських форм, нестандартні методи просування, що використовуються фармацевтичними компаніями, часто вводячи в оману не тільки медичних працівників, але й кінцевих споживачів, поглиблюють проблему вибору того чи іншого продукту та визначення більш чітких керівних принципів щодо їхнього застосування у дітей.

Поза сумнівом, вибір пробіотику має базуватися на принципах доказової медицини та доказової бази щодо певного штаму бактерій. Важливою вимогою є наявність клінічних досліджень як ефективності так і безпеки дії пробіотичних мікроорганізмів на організм дитини з тими чи іншими станами.

Одним з пробіотиків, що широко тривалий час застосовується у клінічній практиці при різних симптомах розладів травного тракту у дітей, є Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі. До складу даних пробіотиків входить основний компонент — штам *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) та мальтодекстрин в якості допоміжного компоненту. Живі біфідобактерії, що входять до складу пробіотиків, містяться у грудному молоці і починають заселяти кишечник новонародженої дитини з перших годин життя, сприяючи формуванню нормальної мікрофлори та функцій кишечника. Предметом обговорення провідних експертів України була оцінка ефективності та безпеки зазначених пробіотичних засобів у клінічній практиці з позиції доказової медицини.



**Знаменська Т.К.**, д.м.н., професор, Президент Асоціації неонатологів України, Заслужений лікар України, заступник директора з перинатальної медицини та завідувач відділення неонатології НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» присвятила свою доповідь безпеці застосування ВВ-12® у педіатрії з позиції неонатолога.

Недоношені новонароджені, у разі неможливості вигодовування грудним материнським молоком, позбавлені можливості природної колонізації травного тракту мікрофлорою, що зумовлює необхідність використання пробіотичних засобів з метою профілактики низки серйозних станів. Однак впровадження пробіотиків у практику неонатолога в якості стандарту лікування та профілактики досі лишається предметом обговорення. У цьому випадку необхідний зважений підхід до вибору пробіотика, його дозування та тривалості застосування з точки зору ретельної оцінки можливих наслідків такого виду терапії.

В неонатальній практиці пробіотики призначають для профілактики некротизуючого ентероколіту (НЕК) у недоношених дітей. НЕК — є тяжким захворюванням кишечника, що вражає приблизно 7% недоношених дітей. Це призводить до збільшення смертності, захворюваності новонароджених, тривалому перебуванню в відділенні інтенсивної терапії, порушення розвитку нервової системи, зниження якості життя тих дітей, що вижили, а також до високих економічних витрат. Патогенез НЕК є багатофакторним, включає незрілість кишечника, інфекцію, колонізацію кишечника патогенами, місцеве ушкодження слизової оболонки підслизового шару кишечника та судин. Обмежена кількість втручань довела свою ефективність в зниженні частоти найтяжчих стадій НЕК, в тому числі вживання грудного молока та прийом пробіотиків. Цілком ймовірно, що лише застосування комплексного підходу може послідовно забезпечити профілактику НЕК [1].

У низці систематичних оглядів представлені дані щодо ефективності застосування пробіотиків для покращення толерантності до ентерального харчування, скорочення тривалості госпіталізації та зниження рівня смертності у недоношених дітей. Наприклад, результати мета-аналізу на 11 РКД за участю 2176 новонароджених [Deshpande et al.] показують, що порівняно з контрольною групою, недоношені діти, які приймали пробіотики, мають менший ризик розвитку НЕК [2].

Тим часом, виходячи з висновків Комітету з питань харчування ESPGHAN (2010), наявні наукові дані не дозволяють рекомендувати рутинне застосування пробіотиків у недоношених новонароджених [3]. Однак, це не означає, що застосування пробіотиків для профілактики НЕК слід повністю виключити.

При виборі пробіотика слід бути обережними та надавати перевагу найбільш вивченим штамам, що володіють найбільш вираженим ефектом та найкращим профілем безпеки.

Ефекти пробіотиків є штамп-специфічні. Результати досліджень та оглядові статті щодо специфічних штамів не можуть використовуватися в якості доказів ефективності штамів, що не досліджувались. Крім того, дослідження, які показали ефективність певного штаму в певному дозуванні, не можуть слугувати доказом його ефективності при меншому дозуванні [4].

В теперішній час лише в ході невеликої кількості досліджень була проведена оцінка окремих штамів пробіотиків. У систематичному огляді Szajewska H. та ін., чотири РКД за участі 324 дітей було виявлено, що порівняно з використанням контрольного продукту, прийом *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (ВВ-12®) у недоношених дітей, народжених до 37 тижня вагітності та / або з масою тіла при народженні <2500 г, забезпечив збільшення кількості біфідобактерій в калі та зменшення кількості *Enterobacteriaceae* та *Clostridium spp.* Крім того, застосування пробіотика призводило до зниження рН стільця та концентрації фекального кальпротектину, збільшення концентрації фекального IgA та коротколанцюгових жирних кислот, а також зменшення кишкової проникності. Порівняно з контрольною групою, застосування ВВ-12® не впливало на ризик розвитку некротизуючого ентероколіту у стадії  $\geq 2$  (3 РКД, 293, ВР 0,53, 95% ДІ, від 0,16 до 1,83). Однак потужність цих досліджень не дозволяє зробити однозначний висновок щодо ефективності профілактичного застосування пробіотиків для зниження ризику розвитку НЕК. Застосован-

ня ВВ-12<sup>®</sup> не впливало на ризик розвитку сепсису або частоту застосування антибіотиків, проте було зазначено деякий вплив ВВ-12<sup>®</sup> на антропометричні параметри немовлят. В жодному з 4 РКД не було зареєстровано небажані явища, пов'язані з прийомом пробіотиків [5].

Результати дослідження Holscher H.D. демонструють позитивний вплив прийому ВВ-12<sup>®</sup> на імунітет у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні. Додавання пробіотику до раціону дітей, народжених природним шляхом та за допомогою кесаревого розтину, підвищувало рівень sIgA, антиполіовірусних та антиротавірусних IgA порівняно з контрольною групою [6].

Результати цього дослідження показують, що негативний вплив штучного вигодовування та оперативного розродження на імунну систему дитини можуть бути зменшені шляхом додавання Лінекс Бебі<sup>®</sup> та Лінекс<sup>®</sup> Дитячі краплі.

Безпека ВВ-12<sup>®</sup> підтверджена такими міжнародними агентствами, як Управління з контролю за продуктами і лікарськими засобами, США (FDA) та Європейське управління з безпеки харчових продуктів (EFSA), які надали штаму статуси «Загальноновизнаний як безпечний» (GRAS) та «Кваліфікована презумпція безпеки» (QPS) [7, 8, 33].

Починаючи з 1985 року, культура ВВ-12<sup>®</sup> використовується у всьому світі в якості компонента продуктів харчування та дієтичних добавок. Дані про штам були описані у понад 370 наукових публікаціях, а їхня ефективність підтверджена понад 180 клінічними дослідженнями [7].

ВВ-12<sup>®</sup> протестовано в ході клінічних досліджень на особах різного віку, від недоношених немовлят до людей похилого віку, в дозі не менше 10 мільярдів КУО на день, без повідомлень про серйозні побічні ефекти. ВВ-12<sup>®</sup> не тільки підтримує баланс мікрофлори кишечника, будучи природним мешканцем кишечника дитини з першого дня життя, але й відповідає всім вимогам до пробіотиків, що висунуті ВООЗ [8, 9, 31].

Однією з особливостей ВВ-12<sup>®</sup> є ефективне пригнічення адгезії патогенних бактерій, посилення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишечника та зниження її проникності, що забезпечує захист від патогенної мікрофлори, особливо у дітей 1-го року життя [8, 10, 11].

У 2018 році в м. Брюссель під егідою EFCNI було представлено 96 європейських стандартів «Догляд за новонародженими та немовлятами», створені за участю 220 спеціалістів з 35 країн світу, включаючи Асоціацію неонатологів України. Один зі стандартів присвячений профілактиці некротизуючого ентероколіту, де до рекомендованого комплексу заходів для попередження реалізації НЕК було включено призначення пробіотиків. Група користувачів цього стандарту є спеціалісти неонатальних відділень перинатальних центрів, пологових будинків та обласних дитячих лікарень. Цей документ доступний у всіх регіонах України.

Враховуючи всю сучасну доказову базу, міжнародні рекомендації та стандарти, умови призначення пробіотиків недоношеними дітьми (за виключенням дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ)) в Україні наступні [5]:

- відсутність ознак порушення толерантності до ентерального харчування (метеоризм, мальабсорбція, синдром зригування та блювоти);
- застосування пробіотиків, що містять мікроорганізми, схвалені в дослідженнях для новонароджених (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* або їх комбінація);
- дотримання умов зберігання препарату;
- призначення не раніше ніж у перші 7 днів життя (за окремими показаннями показань до 35 тижнів скоригованого віку);
- використання початкової дози 1,0–3,0 x 10<sup>9</sup> КУО на добу переважно у вигляді разової дози (переважно додається до молока);
- надання повної інформації батькам про переваги та можливі побічні ефекти;
- припинення призначення у випадку сепсису, реалізованому з НЕК.

Незважаючи на те, що використання пробіотиків у клінічних дослідженнях було пов'язано зі знизеним ризиком НЕК, досі відсутні встановлені режими оптимального призначення та дозування, а також контроль якості для забезпечення безпеки їх призначення недоношеним дітям. Остаточні висновки щодо застосування пробіотиків у дітей з ЕНМТ на даний час ще не зроблено.

Ймовірно, доцільним може бути призначення хоча б одного пробіотику протягом перших двох тижнів життя, за умов адекватної харчової переносимості до виписки дитини зі стаціонару. Однак ці призначення мають лише рекомендаційний характер.

Сьогодні в неонатальній практиці для профілактики НЕК призначають ВВ-12®. Важливе значення має крапельне введення новонародженим: зручність у застосуванні для матерів та дітей дієтичної добавки Лінекс®. Дитячі краплі обумовлені наявністю насадки для дозування крапель та рідкої форми у вигляді крапель, що сприяє точному дозуванню, зручному споживанню дитиною (ковтання) та запобіганню потрапляння патогенів у флакон.



**Бекетова Г.В.**, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, Голова Асоціації Педіатрів м. Києва, експерт МОЗ України з державних закупівель, у своїй доповіді зробила оцінку ефективності ВВ-12® при функціональних гастроінтестинальних розладах з позицій доказової медицини.

Функціональні гастроінтестинальні розлади є найпоширенішою патологією в педіатричній практиці і являють собою групу розладів, пов'язаних з порушеною руховою активністю, вісцеральною гіперчутливістю, дисфункцією мукозального імунітету, розладами обробки (процесінгу) інформації на рівні центральної нервової системи (ЦНС), а також зі змінами з боку мікробіому кишечника [12].

Останнім часом увага дослідників спрямована на вивчення характеру впливу мікробіому кишечника на мозок та стан ЦНС. Розлади в даній вісі часто є однією з причин формування клінічних ознак гастроінтестинальних порушень у вигляді регургітації (зригування), блювоти, кольок, болю у животі, підвищеного газоутворення та змін стільця (закрепи, діарея) [12].

Доведено, що в пренатальному періоді критичний період росту головного мозку збігається з періодом формування мікробіоти кишечника. У постнатальному періоді мікробіота кишечника впливає на розвиток не тільки головного мозку, але і нервової системи кишечника. Такі двонаправлені канали зв'язку можуть впливати на формування та розвиток індивідуальності людини, на стан її психічного здоров'я, настроїв та емоцій загалом [13–15]. Тому перші 1000 днів життя мають вирішальне значення як для формування мікробіоти кишечника, так і для розвитку ЦНС [16].

Сьогодні найбільш вивченими та сприятливими для здоров'я людини є біфідобактерії та лактобактерії. Однак вибір пробіотику залишається особливою проблемою у недоношених новонароджених, для мікрофлори яких характерна менша різноманітність, менша кількість біфідобактерій та вищий рівень потенційно патогенних бактерій [17,18].

У 2014 році в Норвегії пробіотичні добавки, що містять лакто- та біфідобактерії, були введені в якості стандарту для запобігання некротизуючого ентероколіту у глибоко недоношених дітей. Було доведено, що пробіотичні мікроорганізми обумовлюють стійкість недоношеної дитини до колонізації патогенними мікроорганізмами, зменшують шкідливий вплив антибіотиків на мікробіом кишечника, а також запобігають формуванню резистому [19].

Різноманітність складу мікробіому дитини, особливо в ранньому віці, залежить від багатьох чинників, зокрема: терміни та шлях народження, стан здоров'я та харчування матері, зрілість імунної та травної систем, вплив патогенів та медикаментів (антибіотики, стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби) тощо [20]. У зв'язку з цим для профілактики та лікування захворювань важливо застосовувати такі фізіологічні агенти, пробіотики, застосування яких зараз розглядається як стратегічний напрямок медицини, спрямований на підтримку та відновлення здоров'я людини [21].

Пробіотик повинен визначатись за родом, видом та позначенням штаму. Некоректно говорити про ефективність пробіотиків загалом, і необхідне проведення доказових досліджень щодо біологічних та клінічних ефектів кожного конкретного штаму. Слід особливо підкреслити, що навіть пробіотики одного роду по-різному впливають на людину [4, 9, 22–24].

У цьому контексті штам ВВ-12® у складі Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі є найбільш вивченим серед біфідобактерій у світі. Він має розшифрований метаболом, а також генетичний

паспорт, що дозволяє відрізнити даний штам від іншого та заявляти про його ефективність та безпеку [17, 25]. Найважливішим аспектом і перевагою даних пробіотиків є можливість їх застосування у дітей з періоду новонародженості та у дітей, які мають функціональні гастроінтестинальні розлади.

Результати дослідження Xiniás I. та ін. з оцінки впливу дієтичних втручань на середній час плачу та якість життя у новонароджених з малюковими кольками, показують, що прийом часткового гідролізату сироватки зі зниженою кількістю лактози, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) та галактоолігосахаридами скорочував тривалість плачу на 2,7 години (з 3,2 до 0,5 години), а в групі контролю – 1,2 години ( $p < 0,001$ ). У ході опитування відповіді батьків з основної групи свідчать про значне поліпшення якості життя сім'ї порівняно з контрольною групою, що свідчить про ефективність терапії BB-12® [26].

Прийом BB-12® статистично достовірно знижує частоту розвитку гострої діареї та поширення ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. Звіт ФАО/ВООЗ з оцінки рекомендацій пробіотиків у харчових продуктах відображає позитивний ефект *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) та *Lactobacillus rhamnosus* GG для профілактики та лікування гострої діареї, переважно спричиненої ротавірусами у дітей [9].

Пробіотики визнані ефективними і рекомендовані в терапії синдрому подразненого кишечника (СПК). Користь пробіотиків у лікуванні СПК була досліджена у великій кількості інтервенційних досліджень, включаючи якісні систематичні огляди, мета-аналізи та РКД, у яких доказано, що вони знижують інтенсивність болю та тяжкість симптомів і мають достовірно більш сприятливий ефект порівняно з плацебо [27–29]. Однак, на даний час існує мало подвійних сліпих досліджень у дітей із СПК, потенціал застосування пробіотиків для пацієнтів з СПК наразі вивчається [30].

Однією з основних проблем, з якою стикається лікар у своїй практиці, є відсутність чітких керівництв щодо призначення пробіотиків. Зберігається невизначеність у підходах до вибору конкретного штаму при тих чи інших розладах. Всім відомо, що безпеку та клінічні ефекти одного мікроорганізму, який застосовується в якості пробіотика, не можна екстраполювати на інші мікроорганізми. Однак, на жаль, глобальні рекомендації досі містять положення на рівні роду або виду, без зазначення штамів.



**О.Г. Шадрін**, д.м.н., професор, Президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, завідувач відділення проблем харчування і соматичних захворювань у дітей раннього віку НУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Заслужений діяч науки і техніки України присвятив свою доповідь особливим властивостям, перевагам та безпеці застосування дитячих форм лінійки пробіотиків Лінекс®

Дійсно, є потреба у чіткому розумінні питанні застосування певних штамів для конкретних показань. Ще у 2014 році експерти ВООЗ зазначили, що ефективність пробіотиків має бути належним чином продемонстрована в контрольованих дослідженнях. Будь-які конкретні гасла, такі як «містить пробіотики», потрібно додатково обґрунтовувати. Живі культури, традиційно пов'язані з ферментованими продуктами, фекальні трансплантанти мікробіоти, щодо яких немає доказів користі для здоров'я, повинні бути винесені поза рамки пробіотиків. Нові ж коменсали та консорціуми, що включають певні штами із зразків людини з достатніми доказами безпеки та ефективності є «пробіотиками» [9, 22, 31].

Для внесення в групу пробіотиків обов'язковим є використання геномного секвенування як частини всебічної оцінки безпеки штаму. Значна кількість пробіотиків, присутніх на сьогодні на українському ринку, не лише не має такого розшифрованого геному, однак і розшифрованого

метаболізму. Одним з дуже цінних фактів щодо *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) у складі Лінекс Бебі® та Лінекс Дитячі краплі є наявність цих двох характеристик якості та безпеки [8,32].

Варто зазначити, що статуси GRAS (Загально визнаний як безпечний) та QPS (Кваліфікована презумпція безпеки), отримані BB-12®, дозволяють віднести цей штам до елітних [7, 8, 33]. Подібних штамів дуже мало, тому працівники сфери охорони здоров'я повинні розуміти, що ці статуси підтверджують і дозволяють використовувати пробіотик при різних фізіологічних або патологічних станах, і при цьому не вимагається відносити його до конкретного протоколу.

Щоб отримати статус GRAS, потрібно продемонструвати, що штам був ретельно ідентифікований та вивчений, непатогенний (не здатний спричинити захворювання чи інфекцію у здорової людини), нетоксигенний (не виробляє шкідливих речовин) та дійсно не містить елементів горизонтальної трансмісії генів стійкості до антибіотиків іншим організмам.

Має бути достатньо доказів, які демонструють, що:

- якщо присутні ген(и) стійкості до антибіотиків — це не вплине на терапевтичне застосування антибіотиків у людини / населення;
- вірогідність передачі генів антибіотикорезистентності до клінічно релевантних антибіотиків іншим мікроорганізмам мало ймовірна.

Для отримання статусу QPS в Європейському Союзі передбачені такі ж жорсткі нормативи [34].

Крім пробіотичного штаму BB-12®, Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі містять у своєму складі пребіотик- мальтодекстрин. Мальтодекстрин нетоксичний, не розщеплюється шлунковим соком, не викликає алергічних реакцій. Застосовується у дитячому харчуванні, покращує моторику травного тракту, насичує організм дитини глюкозою. Механізм дії схожий на дію харчових волокон, що запобігають закрепу.

Результати досліджень свідчать про те, що пребіотик мальтодекстрин у поєднанні з пробіотичними штамми є ефективним продуктом для конструювання різних синбіотиків [35].

Відмітними особливостями застосування BB-12® у клінічній практиці є: наявність генетичного паспорту, стійкість до агресивного середовища шлунка, доведена безпека, обґрунтоване оптимальне дозування, використання як компонента дитячого харчування в усьому світі без повідомлень про небажані явища [7,8,36].

Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі — це моно-штамні пробіотики. Сьогодні значене місце в клінічній практиці посідають препарати, що містять комбінації штамів мікроорганізмів. Однак потенційні переваги мультиштамних пробіотиків порівняно з монокомпонентними препаратами ще нез'ясовані остаточно. Необхідність включення кількох штамів в один пробіотик залишається великим питанням. Слід враховувати, що між різними штамми мікроорганізмів можливі як синергійні, так і антагоністичні взаємодії. Таким чином, докази ефективності та безпеки таких комбінованих препаратів також мають підтверджуватися контрольованими клінічними випробуваннями, яких наразі дуже мала кількість [37,43].

У ранньому дитячому віці мікрофлора кишечника переважно представлена біфідобактеріями, і вони вважаються важливими в ранньому періоді розвитку немовля, оскільки мають найбільший вплив на стан здоров'я дитини. Тому склад пробіотиків Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі є повністю обґрунтованим і оптимальним для дітей раннього віку.

Під час експертної дискусії також було порушено ряд інших питань, пов'язаних із застосуванням пробіотиків у дітей. Професор Волоха А.П., як дитячий імунолог, зазначила, що мікрофлора кишечника дійсно відіграє велику роль у розвитку та функціонуванні імунної системи. Завдяки такому альянсу «мікрофлора — імунна система» з одного боку формується захист від патогенних мікробів, а з іншого підтримується імунологічна толерантність. Відомо, що біфідобактерії регулюють дозрівання системи вродженого імунітету завдяки взаємодії з Toll-подібними рецепторами ентероцитів та клітинами імунної системи; також вони також беруть участь у імуномодуляції та дозріванні адаптивної системи імунітету, а саме підтримують рівновагу між Т-хелперами I та II типів.

Прийом BB-12® впливає на продукцію секреторного імуноглобуліну А (sIgA), посилює бар'єрні властивості слизової оболонки кишечника. Також є роботи, які свідчать про позитивний вплив

BB-12® на формування поствакцинального імунітету при використанні живих оральних вакцин [38, 40].

Згідно результатів дослідження Taipale T. та ін., використання BB-12® у ранньому дитячому віці знижує ризик інфекцій респіраторного тракту (65% проти 94%; коефіцієнт ризику 0,69; 95% ДІ, 0,53, 0,89; P = 0,014). Однак на даний час даних занадто мало, потрібне подальше вивчення застосування штаму BB-12® для профілактики респіраторних інфекцій (РІ) та рекурентних РІ [38].

Слід звернути увагу на вплив пробіотиків на адаптаційний імунітет та регулювання взаємодії Т-хелперів I і II типів. Відомо, що підвищена активність Т-хелперів II типу у ранньому постнатальному періоді лежить в основі імунопатогенезу алергічних захворювань. Існують дані, які демонструють, що прийом пробіотиків чинив позитивний вплив у профілактиці розвитку алергічних захворювань, зокрема атопічного дерматиту у дітей [39]. Досліджень по прийому BB-12® в цьому напрямку ще небагато, тому це питання також потребує подальшого вивчення.

Експерти розглянули питання стосовно доцільності застосування пробіотиків у дітей з тяжкими станами у неонатальній практиці, у пацієнтів з вираженою імуносупресією, у пацієнтів з імунодефіцитами (наприклад, первинні імунодефіцити, ВІЛ-інфекція), після хірургічних втручань та інших станів, що збільшують ризик розвитку небажаних явищ: системних інфекції (сепсис, менінгіт, бактеріємія, пневмонія), порушення метаболічних процесів в кишечнику, стимуляція імунної системи з розвитком алергічних захворювань.

Наприкінці учасники Експертної ради підбили підсумки та обговорили подальші кроки та рекомендації. Експерти висловили спільну думку, що пробіотики з доведеною ефективністю та безпекою повинні зайняти своє місце в арсеналі практикуючих лікарів, базуючись на офіційних рекомендаціях.

**На нараді експертів було досягнуто консенсус стосовно ефективності, безпеки та переваг застосування дитячих форм Лінекс® при різноманітних симптомах розладів шлунково-кишкового тракту у клінічній практиці.**

1. Штам BB-12® належить до біфідобактерій, які складають до 90% мікрофлори дітей раннього віку. Будучи природним фізіологічним мешканцем кишкової мікрофлори, BB-12® підсилює бар'єрні властивості слизової оболонки кишечника та знижує його проникність, ефективно пригнічує адгезію патогенів, забезпечуючи тим самим захист та правильне формування імунітету, особливо у дітей.

2. У ранньому дитячому віці прийом Лінекс Бебі® и Лінекс® Дитячі краплі є обґрунтованим та найбільш безпечним з точки зору широкого та тривалого використання штаму BB-12® в якості компонента дитячого харчування та відсутності повідомлень про побічні реакції.

3. Враховуючи особливості дітей в періоді новонародженості необхідно застосовувати лише найбільш вивчені штами, з доведеною ефективністю та безпекою. Наявність статусів GRAS та QPS, розшифрований геном та метаболом дозволяють віднести *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) до елітних штамів, що відповідають суворим нормативним вимогам.

4. На даний час у неонатальній практиці пробіотики призначаються лише для профілактики НЕК. Застосування Лінекс® у формі крапель є безпечним, зручним та простим у використанні. Призначення пробіотиків доношеним новонародженим на грудному вигодовуванні є недоцільним. Рутинне застосування у неонатальній практиці не рекомендується. Питання доцільності та користі призначення пробіотиків недоношеним новонародженим повинні бути додатково розглянуті з огляду на відсутність переконливої доказової бази.

5. Кожен штам пробіотику та можливі комбінації повинні бути вивчені та описані окремо. Відсутність достатньої кількості доказів ефективності комбінованих препаратів, не дозволяє зробити висновок щодо обґрунтованості їх застосування в клінічній практиці. На даний час документально підтверджені ефективність та безпека лише невеликої кількості таких препаратів. Наприклад, комбінація штамів LA-5® та BB-12® у складі Лінекс Форте® має повноцінне наукове досвід, що обґрунтовує здатність зазначеного синбіотика виконувати конкретні функції мікрофлори кишечника у різних клінічних ситуаціях.

6. Зв'язок між застосуванням пробіотиків та наслідками для здоров'я у педіатричній практиці залишається незрозумілим. Пробиотики не повинні призначатися дітям у важкому стані, пацієнтам з важкими імунодефіцитами, та особам, які отримують імуносупресивну терапію. Ймовірно, слід доповнити перелік особливих застережень щодо застосування таких засобів.

## події

7. На даний час в Україні сфера застосування пробіотиків недостатньо врегульована та носить рекомендаційний характер. Застосування пробіотиків ставить перед лікарем та пацієнтом необхідність аналізувати дані про штами, механізми їх дії, оптимальне дозування та тривалість їх застосування.

8. З метою створення національної доказової бази із застосування пробіотиків необхідно розглянути можливість участі неонатологічної та педіатричної спільноти України у проведенні міжнародних та локальних клінічних досліджень на території України. В очікуванні результатів нових досліджень та оновлення офіційних рекомендацій, необхідно інформувати батьків про користь та шкоду пробіотиків у неонатальній практиці та надати їм можливість самостійно прийняти рішення щодо застосування пробіотиків для своєї дитини.

9. Експерти дійшли згоди розробити спільні національні рекомендації неонатологів, педіатрів, дитячих гастроентерологів та нутриціологів щодо призначення пробіотиків на рівні штаму в клінічній практиці, які будуть затверджені на національному рівні Асоціацією неонатологів України, Асоціацією педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, Асоціацією педіатрів України та Всеукраїнською асоціацією дитячої імунології.

### **Висновки:**

Застосування пробіотиків на даний час розглядається в якості стратегічного напрямку медицини, спрямованого на підтримку та відновлення здоров'я людини.

Під час вибору пробіотику слід зберігати обачність, та надавати перевагу найбільш вивченим штамам, з найбільш вираженим ефектом та найкращим профілем безпеки.

Аналіз широкої наукової доказової бази штаму *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12<sup>®</sup>) у складі Лінекс Бебі<sup>®</sup> и Лінекс<sup>®</sup> Дитячі краплі довів високу ефективність та безпеку зазначених пробіотиків. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12<sup>®</sup>) є найбільш вивченим штамом серед біфідобактерій. Дані про штам описані у понад 370 наукових публікаціях, а їх ефективність підтверджена понад 180 клінічними дослідженнями [7].

*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12<sup>®</sup>) включений до клінічних рекомендацій Європейської Асоціації педіатрів, гепатологів та нутриціологів [41], а також рекомендації Польської асоціації неонатологів [42].

Обґрунтовано застосування BB-12<sup>®</sup>:

У період новонародженості – рекомендація щодо профілактичного застосування пробіотиків у недоношених дітей для зменшення захворюваності тяжким НЕК.

У ранньому та старшому дитинстві – прийом BB-12<sup>®</sup> статистично значно знижує розвиток гострої діареї та поширення ротавірусної інфекції, а також знижує ризик виникнення антибіотик-асоційованої діареї, [9]. Можливий прийом при закрепках, відзначений потенціал при малюкових кольках та позитивний вплив прийому BB-12<sup>®</sup> на імунітет у дітей на штучному вигодовуванні.

4-94-ЛИН-ОТС-0720

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

Лінекс Бебі<sup>®</sup> Р.П. UA/14576/01/01, Лінекс<sup>®</sup> Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом.

Торгові знаки LA-5<sup>®</sup> та BB-12<sup>®</sup> належать CHR.HANSEN A/S

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника, та щодо небажаних явищ та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки - ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).



# ПРОБІОТИКИ, РОЗРОБЛЕНІ СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ДІТЕЙ

З НАРОДЖЕННЯ\*

ЛІНЕКС БЕБІ® та ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ містять  
один з найбільш вивчених штамів біфідобактерій<sup>1</sup>

• *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12®,  $1 \times 10^9$  КУО

Представник нормальної мікрофлори дитини<sup>1</sup> має статус GRAS<sup>2</sup> та QPS<sup>3</sup>



ЗРУЧНА ФОРМА ВИПУСКУ: КРАПЛІ ТА  
ПОРОШОК ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ<sup>4</sup>



ДЛЯ ДІТЕЙ З НАРОДЖЕННЯ<sup>4</sup>



НЕ МІСТИТЬ БАРВНИКИ, ВІТАМІНИ,  
АРОМАТИЗАТОРИ, ЛАКТОЗУ<sup>4</sup>



ПРИЙОМ 1 РАЗ НА ДОБУ<sup>4</sup>



НЕ ПОТРЕБУЄ ЗБЕРІГАННЯ У  
ХОЛОДИЛЬНИКУ



НЕЙТРАЛЬНИЙ СМАК

## ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ BB-12® ПРИ:



\*Рекомендовано Асоціацією Неонатологів України Лінєкс® Дитячі краплі, дієтична добавка.  
Торговий знак BB-12® належить CHH HANSEN A/S.

Лікарський засіб Лінєкс Бебі®, порошок для оральної суспензії № 10, 30 р.п., № 10/14/52/6/0/0/01, Лінєкс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом.  
1. Mikkelsen L, Alette Wind. The Science Behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®. 2. GRAS (Generally Recognized as Safe) - статус, що означає міжнародне визнання безпеки і дозволяє необмежене використання в харчовій і фармацевтичній промисловості, а також безпечне застосування у дітей з народження. 3. QPS (Qualified for safety) - підтвердження про безпеку на основі обґрунтованих доказів. 4. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінєкс Бебі® порошок для оральної суспензії та порошок для дієтичної добавки Лінєкс® Дитячі краплі. 5. The Weizman Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents, *Pediatrics* 2015. 6. Teetzel Tarde Administration of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 and XYLITO L WITH A NOVEL PACIFIER in Early childhood. J. Isolant E., Arvola T., Suvela T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*. 2000;30:1504-1510. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.  
Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або якість ефективності лікарського засобу представника звення, та щодо побажань змін та скарги на листі при застосуванні дієтичної добавки - ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів: +380 (44) 495 28 06, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінка згідно з тарифами вашого оператора зв'язку). [ua\\_cra@sandoz.com](mailto:ua_cra@sandoz.com), [ilnugs\\_safetyukraine@novartis.com](mailto:ilnugs_safetyukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua), 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (п.п.Г), 4-55/191Н-01С-0520

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

## Посилання

- EFCNI, Manzoni P, Tissieres P et al., European Standards of Care for Newborn Health: Prevention of necrotising enterocolitis (NEC). 2018.
- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):921–30. doi: 10.1542/peds.2009–1301. Epub 2010 Apr 19.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics, October 2011.
- Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Aug;51(2):203–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dc0d93.
- Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P. et al. *Bifidobacterium lactis* BB-12<sup>®</sup> enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter. Enteral Nutr*. 2012;36:106S-117S. doi: 10.1177/0148607111430817.
- Bifidobacterium* (BB-12<sup>®</sup>), information from CHR Hansen, available <https://www.chr-hansen.com/ru>
- Jungersen, M.; Wind, A.; Johansen, E.; Christensen, J.E.; Stuer-Lauridsen, B.; Eskesen, D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12<sup>®</sup>. *Microorganisms* 2014, 2, 92–110. doi:10.3390/microorganisms2020092.
- Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. FAO/WHO; Geneva, Switzerland: 2001.
- Хавкин А.И. Нарушения микробиологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации, 2004 г.
- A O'Callaghan et al. *Bifidobacteria* and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front.Microbiol*.7:925, 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.00925
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257–61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience*. 2017;7:342:37–54.
- Wang S. et al. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 95, December 2018, Pages 191–201. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.002. Epub 2018 Sep 6.
- Mayer E.A. et al. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J Neurosci*. 2014 Nov 12; 34(46): 15490–15496. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299–14.2014
- Indrio F. et al. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front. Pediatr*, 22 August 2017. doi: 10.3389/fped.2017.00178. eCollection 2017.
- Juan Miguel Rodri'guez et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease* (26) 2015. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
- Langdon et al. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine*, 8:39, 2016. DOI 10.1186/s13073-016-0294-z.
- Esaiassen E., Hjerde E. et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2018; 6: 347. doi: 10.3389/fped.2018.00347.
- Vos WM, Engstrand L. et al. Human Microbiota in Health and Disease. *SelfCare* 2012;3(S1):1–68.
- Ушкалова Е.А. «Живое» лекарство: Линекс. «ВРАЧ» 2007, специальный выпуск, с. 31–35.
- Hill C., Guarner F. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. — 2014. — 11 (8): 506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Probiotics database, available <https://www.optibacprobiotics.co.uk/professionals/probiotics-database>
- Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет №13, 2015 г.
- Бабаян М.Л. Возможные варианты профилактики антибиотикоассоциированных диарей у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия* (Прил.). 1, 2017.
- Xinias I., Analitis A. et al. Innovative Dietary Intervention Answers to Baby Colic. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017 June 20(2):100–106. doi: 10.5223/pghn.2017.20.2.100.
- Moayyedi P, Ford AC et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325–32. doi: 10.1136/gut.2008.167270.
- Hoveyda N, Heneghan C. et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15. doi: 10.1186/1471-230X-9-15.
- Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14;21(10):3072–84. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3072.
- Hyams J.S., Di Lorenzo C. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2006 April ; 130(5): 1527–1537. doi:10.1053/j.gastro.2005.08.063.
- Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
- Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12<sup>®</sup>, KEGG pathway maps available: [https://www.kegg.jp/kegg-bin/show\\_organism?menu\\_type=pathway\\_maps&org=bbb](https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_organism?menu_type=pathway_maps&org=bbb)
- FDA. GRAS Notice (GRN) No. 856 <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
- Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA, 2016. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4664.
- Berezhniy VV, Bondarets Yul. (2019). The Role of Prebiotics in Ensuring Health of Children: Literature Review and Own Research. *Modern Pediatrics.Ukraine*. 6(102): 9098. doi 10.15574/SP2019.102.90.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>). Эффективная фармакотерапия, 14, 2013.
- Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине. *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2017; 2: 37–42.
- Taipale T., Pienihakkinen K. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12<sup>®</sup> in reducing the risk of infections in infancy. *Br. J. Nutr*. 2011;105:409–416. doi: 10.1017/S0007114510003685.
- Rautava S., Salminen S., et al. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr*. 2009;101:1722–1726. doi: 10.1017/S0007114508116282.
- Rizzardini G., Eskesen D. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12<sup>®</sup> and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition* (2012), 107, 876–884. doi:10.1017/S000711451100420X.
- Guarino A. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2014. — Т. 59. — №. 1. — С. 132–152.
- Стандарти медичинської допомоги новонародженим в Польщі. Рекомендації Польської Спільноти неонатологів проф., др. габ. мед. наук Марія Катажина Боршевська—Корнацька
- Інструкція для медичного застосування Лінекс Форте® Р.П. UA/14763/01/01