

Эффективность пробиотиков в педиатрии: потенциал функциональных продуктов прикорма

И.Н.Захарова, Ю.А.Дмитриева[✉]

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

[✉]ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, РМАНПО, г. Москва, 125993. jadmitrieva@mail.ru

Резюме

Процесс становления кишечной микробиоты начинается внутриутробно и продолжается в первые годы жизни ребенка под воздействием комплекса средовых факторов. Изменения в составе кишечного микробиоценоза часто ассоциируются с широким спектром патологических состояний, включая инфекционные диареи, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, воспалительные и онкологические заболевания кишечника, пищевую аллергию и нарушения обмена веществ. Перспективным направлением профилактики и терапии данных состояний является применение пробиотиков с доказанной клинической эффективностью и безопасностью. В статье рассмотрены современные представления о процессе формирования и роли кишечной микробиоты для здоровья человека, проведен анализ эффективности применения пробиотиков при различных заболеваниях детей раннего возраста, представлен обзор исследований, проведенных с использованием штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Ключевые слова: микробиом человека; кишечная микробиота; колонизация кишечника; пробиотики; *Bifidobacterium lactis* BB12; прикорм, дети.

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Эффективность пробиотиков в педиатрии: потенциал функциональных продуктов прикорма. Трудный пациент. 2021; 19 (3): 15–19. doi: 10.224412/2074-1005-2021-3-15-19

The Effectiveness of Probiotics in Pediatrics: The Potential of Functional Complementary Foods

Irina N. Zakharova, Yulia A. Dmitrieva[✉]

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[✉]2/1 building 1 Barrikadnaya st., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993 Russia. jadmitrieva@mail.ru

Abstract

Formation of the intestinal microbiota begins *in utero* and continues in the first years of a child's life under the influence of a complex of environmental factors. Changes in the composition of intestinal microbiocenosis are often associated with a wide range of pathological conditions, including infectious diarrhea, functional disorders of the gastrointestinal tract, inflammatory and oncological bowel diseases, food allergies, as well as metabolic disorders. The use of probiotics with proven clinical efficacy and safety is a promising direction for the prevention and treatment of these conditions. The article discusses modern ideas about the formation process and the role of intestinal microbiota in human health, analyzes the effectiveness of probiotics in various diseases of young children, presents an overview of studies carried out using the *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Keywords: human microbiome; intestinal microbiota; colonization of the intestine; probiotics; *Bifidobacterium lactis* BB12; complementary foods, children.

For citation: Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. The effectiveness of probiotics in pediatrics: the potential of functional complementary foods. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (3): 15–19. doi: 10.224412/2074-1005-2021-3-15-19

Результаты многочисленных современных исследований изменили существовавшие до конца XX века представления о кишечном микробиоме. Сегодня термин «микробиота» считается устаревшим, поскольку, в буквальном смысле, «флора» представляет собой растительный мир. Мир микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов), обитающих внутри и снаружи человека, в настоящее время принято называть микробиомом. Активное внедрение молекулярно-генетических технологий в практику микробиологических исследований позволило получить новую информацию о составе и свойствах интестинальной микробиоты. С внедрением метода секвенирования ДНК удалось установить, что путем культивирования возможно выявить лишь 7–10% микроорганизмов, живущих в кишечнике. Молекулярно-генетические исследования позволили установить, что в кишке обитает более тысячи

видов микроорганизмов, 99% из которых являются анаэробами, состав которых существенно отличается от того, который ранее был определен культуральными методами [1]. К настоящему времени расшифровано около 3 млн генов бактерий, населяющих наш организм, что примерно в 150 раз больше набора генов человека [2].

Формирование микробиома начинается внутриутробно и продолжается на протяжении многих лет постнатально. Результаты научных исследований позволили обнаружить микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий в плаценте и амниотической жидкости еще до начала родов в отсутствие разрыва плодных оболочек [3, 4]. Большую роль в формировании микробиоты кишечника плода играют питание, образ жизни матери, а также факт прием антибактериальных препаратов во время беременности. В процессе родов мать является

первым источником колонизации желудочно-кишечного тракта ребенка, при этом естественный способ родоразрешения является одним из основополагающих факторов, влияющих на формирование микробиоты [1]. В постнатальном периоде существенную роль в процессе формирования кишечного микробиоценоза играет время прикладывания к груди и характер вскармливания с рождения. В случае естественного вскармливания живые бактерии, содержащиеся в грудном молоке, выполняют роль пробиотиков, а неперевариваемые олигосахариды в составе углеводной фракции оказывают пребиотическое действие, являясь особой питательной средой для развития микробиоты [5]. *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* в составе грудного молока оказывают иммуномодулирующее действие, активируя иммунные клетки, продуцирующие IgA в кишечнике младенца, обеспечивая защиту слизистых на этапе активной микробной колонизации и формируя в дальнейшем «правильный диалог» между представителями кишечной микробиоты и компонентами мукозо-ассоциированной иммунной системы ребенка [6, 7].

Пройдя период становления, микробиота человека формирует различные энтеротипы, каждый из которых отличается доминирующими микроорганизмами. У представителей первого энтеротипа преобладают *Bacteriodes*, у второго – *Prevotella*, у третьего – *Ruminococcus*. Известно, что энтеротип *Bacteroides* отличается активностью в отношении разложения углеводов, а также способствует выработке витаминов С, В₂, В₅ и Н. *Ruminococcus*, наоборот, улучшают всасывание углеводов и повышают уровень сахара в крови. Они синтезируют фолиевую кислоту и витамин В₁. *Prevotella* в процессе жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к дефектам слизистой оболочки кишечника. Следовательно, наличие определенного энтеротипа позволяет прогнозировать особенности обмена веществ и определять предрасположенность к отдельным заболеваниям [8].

Кишечная микробиота участвует в разнообразных физиологических функциях организма: пищеварительной, детоксикационной и антиканцерогенной, метаболической и иммуногенной, при этом изменения в составе микробиома часто ассоциируются с широким спектром заболеваний, включая инфекционные и неинфекционные диареи, функциональные нарушения, воспалительные и онкологические заболевания кишечника, пищевую аллергию и бронхиальную астму, нарушения обмена веществ и поведенческие особенности [9]. В этой связи особый интерес исследователей заключается в изучении потенциального эффекта пробиотиков в отношении профилактики и лечения различных патологических состояний, особенно в группе детей раннего возраста, у которых происходят наиболее динамичные изменения состава микробиоты под влиянием характера вскармливания, активной антигенной стимуляции и постнатального становления иммунной системы желудочно-кишечного тракта.

Основным показанием для использования пробиотиков в педиатрической практике до настоящего времени остается острый инфекционный гастроэнтерит (ОИГЭ) [10]. С учетом доказанной эффективности в отношении сокращения продолжительности диареи, большинство официальных протоколов рекомендуют использование пробиотиков при острых инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [11]. В 2014 году Европейским обществом гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

ESPGHAN качество доказательной базы эффективности пробиотиков при острых инфекционных гастроэнтеритах было оценено как «умеренное», что определило актуальность дальнейших клинических и лабораторных исследований [12]. Эффективность пробиотиков при ОИГЭ имеет штамм-специфичный характер и зависит от дозы пробиотика, места проведения терапии и индивидуальных особенностей пациентов. С учетом доступной доказательной базы, в терапии инфекционных диарей могут быть рекомендованы штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. reuteri* и *S. Boulardii* [10, 12].

Эффективность пробиотиков в профилактике и лечении аллергических заболеваний остается предметом дискуссий. Доступные к настоящему времени результаты исследований не позволяют сформулировать однозначные рекомендации. Наиболее перспективные результаты в отношении возможности профилактики аллергических заболеваний у детей демонстрирует штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG). В частности, финскими исследователями было продемонстрировано, что использование данного штамма матерью в перинатальном периоде позволяет достоверно снизить частоту развития аллергических заболеваний у младенцев [13]. В исследовании профессора Verni Canani было показано, что вскармливание детей смесью на основе глубокого гидролиза белка, обогащенной штаммом LGG, позволяет не только эффективно купировать аллергические проявления у младенцев, но и обеспечить формирование толерантности к пищевым антигенам в последующем [14]. Результаты метаанализа, выполненного Всемирной Организацией по Аллергологии, продемонстрировали, что использование пробиотиков беременными и кормящими женщинами, а также их назначение новорожденным позволяет снизить риск развития экземы в младенчестве, при отсутствии достоверного влияния на риск развития других аллергических заболеваний [15].

С учетом возможной взаимосвязи изменений в составе микробиома с возникновением различных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, определенный интерес представляет возможность использования пробиотиков в профилактике и лечении таких распространенных функциональных расстройств, как младенческие колики, функциональный запор, синдром раздраженного кишечника.

Младенческие колики являются одним из наиболее частых функциональных расстройств у детей первого года жизни; средняя частота возникновения колик у детей первых 3 мес. жизни достигает 20% [16]. Терапевтическая тактика в отношении младенцев, страдающих коликами, включает диетотерапию, успокаивающие процедуры и поддержку родителей [16]. С 2007 г. ряд рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали потенциальную эффективность пробиотиков, в особенности штамма *L. reuteri*, в группе младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований [17–20], опубликованных в период с 2007 по 2015 г. продемонстрировал, что применение *L. reuteri*, способствует достоверному снижению продолжительности плача у младенцев. Все исследования, включенные в анализ, являлись двойными слепыми плацебо-контролируемыми, при этом дети исследуемых групп получали один и тот же штамм (*L. reuteri DSM17398*), произведенный одной компанией, в одинаковой дозе (0,2×10⁸ КОЕ в капле, 5 капель внутрь ежедневно). Единственное исследова-

ние, в рамках которого *L. reuteri* применялся у детей, находящихся на искусственном вскармливании, не продемонстрировало достоверной эффективности использования пробиотика в отношении младенческих колик [20].

Результаты недавно опубликованного метаанализа позволили подтвердить эффект пробиотиков в группе детей, страдающих синдромом раздраженного кишечника [21]. Метаанализ включил одиннадцать рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством более 800 пациентов. Из 6 исследований, включивших детей с функциональной абдоминальной болью, 2 работы использовали штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, который не продемонстрировал эффекта в отношении абдоминального болевого синдрома. В четырех исследованиях использовался штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, при этом в 3 работах была показана его достоверная эффективность в отношении интенсивности и частоты возникновения боли у детей. Из 6 исследований, включивших пациентов с синдромом раздраженного кишечника, 4 работы оценивали эффективность штамма LGG, доказавшей эффективность в 3 публикациях.

Принимая во внимание часто неоднозначные результаты проведенных клинических исследований, поиск эффективных пробиотических штаммов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и функциональных нарушений у детей раннего возраста продолжается.

Одним из наиболее изученных штаммов, продолжающим доказывать свою эффективность в современных исследованиях, является *Bifidobacterium lactis* (BB12). Данный штамм еще в 1991 г. был впервые

введен в состав детских молочных продуктов и с тех пор продемонстрировал свою эффективность и безопасность, в том числе, в наиболее уязвимой группе пациентов первого года жизни. *Bifidobacterium lactis* (BB12) соответствует всем общепринятым критериям, позволяющим рассматривать его в качестве пробиотического. При включении в состав пищевых продуктов он сохраняет свою жизнеспособность на протяжении пищеварительного тракта, в том числе при pH 3,5 и в среде с низким содержанием кислорода, а также остается стабильным в процессе промышленной переработки [22, 23].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с использованием штамма BB12, продемонстрировали его безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность у детей с периодом новорожденности.

В 1998 г. P.V.Kirjavainen и соавт. [24] провели оценку способности ряда пробиотических штаммов адгезироваться к кишечной слизи, изолированной из каловых масс человека. В ходе исследования были изучены штаммы *B. animalis subsp. lactis*, *L. crispatus* M247, *L. crispatus* Mu5, *L. GG* (*L. rhamnosus* ATCC 53103), *L. johnsonii* LJ-1, *L. paracasei* F19 и *L. salivarius* LM2-118. Максимальную способность к связыванию с кишечной слизью продемонстрировали *Lactobacillus GG* и *B. animalis subsp. lactis* (показатели адгезии составили 44,1–46,0% и 23,2–29,8%, соответственно), в то время как аналогичные показатели для других штаммов были существенно ниже: 9,4–14,4% – для *L. johnsonii*, 2,5–7,7% – для *L. salivarius* и 1,5–2,1% – для *L. crispatus*. Обращала на себя внимание стабильность показателей адгезии штаммов *Lactobacillus GG* и *B. animalis subsp. lactis* как у детей, так и взрослых, что указывает на



детский ЙОГУРТ

- Питьевые йогурты «ФрутоНяня» полезные кисломолочные продукты для детей старше 8 месяцев*
- Обогащены пребиотиками (инулином) и пробиотиками *Bifidobacterium* (BB-12)**
- Клинически доказано – ежедневное употребление питьевых йогуртов «ФрутоНяня» способствует***:
 - комфортному пищеварению
 - укреплению иммунитета
 - гармоничному физическому развитию.



*Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке.

**Бифидобактерии BB-12™ и CHR. HANSEN BB-12® принадлежат Chr.Hansen A/S

***По данным проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности, переносимости и безопасности использования в питании продукта «Йогурт питьевой под товарным знаком «ФрутоНяня», обогащенного пребиотиками и пробиотиками у детей от 8 до 18 месяцев (IV фаза) АНО «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов» 2018 год. Реклама.

высокую вероятность достижения терапевтического результата у лиц различных возрастных групп [24].

Высокая способность к адгезии к слизистой кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма *BB12*. Многочисленными исследованиями было подтверждено, что на фоне применения *B.lactis BB12* в кишечнике младенцев увеличивается количество бифидобактерий. Наряду с положительными сдвигами в составе микробиоценоза штамм способствует снижению pH кала и повышению содержания КЦЖК, что указывает не только на то что *BB12* сохраняет свою жизнеспособность при прохождении верхних отделов ЖКТ, но и принимает участие в процессах метаболизма [25].

При использовании *BB12* у младенцев и детей раннего возраста были отмечены благоприятные клинические эффекты, связанные с активацией местного иммунитета желудочно-кишечного тракта. В исследовании Н.Д.Нолсчер и соавт. [26] 172 младенца в возрасте 6 нед. были рандомизированно распределены на три группы в зависимости от характера вскармливания. Дети 1-й группы получали частично гидролизованную смесь, обогащенную *BB12* (10^6 КОЕ/г), 2-я группа вскармливалась аналогичной смесью без пробиотиков, младенцы 3-й группы находились на исключительно грудном вскармливании. В ходе наблюдения за детьми исследователями производилась оценка уровня секреторного IgA кала, а также специфических поствакцинальных IgA к вирусу полиомиелита и ротавирусу. Было отмечено, что вскармливание смесью с пробиотиками приводило к достоверному увеличению уровня sIgA кала, по сравнению с контрольной группой. Концентрация антител к вирусу полиомиелита была достоверно выше у всех младенцев, получавших обогащенную смесь, в то время как уровень антиротавирусных антител был выше среди младенцев основной группы, рожденных путем кесарева сечения [26].

В исследовании финских авторов [27] была проанализирована эффективность штамма *B.lactis BB12* в отношении риска инфекционных заболеваний детей раннего возраста. Сто девять младенцев в возрасте 1 мес. были рандомизированно распределены в группу получавших *BB12* или в группу плацебо. Период интервенции, на протяжении которого участники ежедневно получали дотацию пробиотика, составил 2 года. Авторам удалось продемонстрировать, что младенцы, получавшие *BB12*, достоверно реже болели инфекциями дыхательных путей, по сравнению в группой контроля (87 и 100%, соответственно, $p=0,033$). При этом достоверных различий между группами в отношении сообщаемых желудочно-кишечных симптомов, инфекций ЛОР-органов или эпизодов лихорадки не наблюдалось [27].

Положительный эффект *B.lactis BB12* был подтвержден в отношении снижения частоты возникновения и продолжительности инфекционной и антибиотик-ассоциированной диареи у младенцев и детей раннего возраста. J.P.Chouaqui и соавт. [28] было проведено многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности молочной смеси, содержащей *BB12*, в профилактике острой диареи у младенцев, проживающих в детском доме. В ходе исследования 90 здоровых детей ежедневно получали либо обогащенную, либо стандартную смесь в течение 4,5 мес. Результаты наблюдения за младенцами продемонстрировали, что в группе детей, получавших пробиотики со смесью, коэффициент суточной вероятности и относительный риск развития диареи, а также ее продолжительность в пересчете на 1 ребенка, были достоверно меньше, чем в контрольной

группе [28]. Аналогичные данные были получены годом позже Z.Weizman и соавт. [29]. В работе принял участие 201 ребенок, посещающие дошкольные учреждения. Результаты исследования указали на то, что у детей, получавших молочную смесь, обогащенную *BB12*, было выявлено достоверное снижение продолжительности диареи и частоты ее возникновения по сравнению с контрольной группой [29].

В 2005 г. были опубликованы результаты клинического исследования, направленного на изучение профилактического эффекта молочной смеси, обогащенной пробиотиками, в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей грудного возраста. Включенные в данное исследование дети в возрасте 6–36 мес. были рандомизированно распределены на 2 группы: дети первой группы с момента начала антибактериальной терапии получали молочную смесь, содержащую *BB12* и *S. thermophilus*, дети второй группы вскармливались стандартной смесью. Результаты исследования продемонстрировали достоверные различия в частоте развития ААД между группами: диарея возникла у 13 из 80 младенцев (16%) основной группы и 24 из 77 (31%) в контрольной. Таким образом прием пробиотиков позволил снизить риск развития заболевания на 48% [30].

В работе I.Xinias и соавт. [31] в 2017 г. проведена оценка эффективности смеси на основе частичного гидролиза сывороточного гидролизата с пониженным содержанием лактозы у младенцев, страдающих коликами. Группу сравнения составили младенцы, вскармливаемые стандартной смесью. В обеих группах дополнительно осуществлялась психологическая поддержка родителей. Авторы продемонстрировали, что продолжительность плача в основной группе уменьшилась на 2,7 ч/сут, по сравнению с 1,2 ч в контроле ($p<0,001$). Показатели качества жизни семьи, оцененные в соответствии со специализированными опросниками, значительно улучшились в основной группе, в том числе в отношении детско-родительского и социального взаимодействия, чего не наблюдалось в семьях, где вскармливание было продолжено стандартными смесями [31].

Таким образом, результаты многочисленных исследований, доказавших клиническую эффективность и безопасность штамма *Bifidobacterium lactis BB12*, послужили основанием для его широкого использования во всем мире в качестве компонента продуктов питания или лекарственных препаратов и пищевых добавок. В 2008 г. данному штамму был присвоен статус QPS (Qualified Presumption of Safety – статус квалифицированной презумпции безопасности) в Европе (Европейское управление безопасности пищевых продуктов, 2008). Впоследствии от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов штамм получил статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) как ингредиент детских молочных продуктов. Принимая во внимание позицию Европейского общества детских гастроэнтерологов (ESPGHAN) в отношении возможности использования пре- и пробиотиков в составе детского питания, определяющего необходимость дальнейшего изучения штамм-специфических свойств отдельных пробиотиков в рамках хорошо организованных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [32], работы в отношении изучения эффективности штамма *Bifidobacterium lactis BB12* активно продолжаются.

В России штамм *Bifidobacterium lactis BB-12* на протяжении многих лет эффективно используется в составе кисломолочных продуктов ФрутоНяня. Пробиотиком обогащены детские биотворожки, йогур-

ты и функциональный молочный напиток ИммуноВау. Результаты проведенных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что регулярное употребление кисломолочных продуктов, обогащенных пробиотиком, не только обеспечивает гармоничный рост ребенка и физиологический процесс становления кишечного микробиоценоза, но и способствует комфортному пищеварению, нормализации моторики желудочно-кишечного тракта и поддержанию процесса физиологического становления иммунной системы пищеварительного тракта детей раннего возраста [33].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Лифшиц К, Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека. Медицинский Совет. 2017; 1: 155-159. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159 [Lifshic K, Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. Vlijanie kishhechnogo mikrobioma v norme i patologii na zdorov'e cheloveka. Medicinskij Sovet. 2017; 1: 155-159. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159 (in Russian)]
2. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010 Mar 4; 464 (7285): 59-65. doi: org/10.1038/nature08821
3. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. Lett Appl Microbiol. 2009 Jan; 48 1: 8-12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
4. Rautava S, Collado M.C., Salminen S, et al. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neonatology. 2012; 102: 178-184 doi: 10.1159/000339182
5. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Ягодкин М.В. Олигосахариды грудного молока: еще один шаг на пути приближения детских молочных смесей к «золотому стандарту» вскармливания ребенка. Медицинский Совет. 2018; 17: 30-37. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-30-37 [Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A., Jagodkin M.V. Oligosaharidy grudnogo moloka: eshhe odin shag na puti priblizheniya detskikh molochnyh smesej k «zlotomu standartu» vskarmlivanija rebenka. Medicinskij Sovet. 2018; 17: 30-37. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-30-37 (in Russian)]
6. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, et al. Breast-milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? Neonatology. 2007; 92 (1): 64-6. doi: 10.1159/000100088
7. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. Front Immunol. 2013 Jul 12; 4: 185. doi: 10.3389/fimmu.2013.00185
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011 May 12; 473 (7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944
9. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. Curr Opin Gastroenterol. 2015 Jan; 31 (1): 69-75. doi: 10.1097/MOG.0000000000000139.
10. Martinelli M, Banderail G, Bobbio M, et al. Probiotics' efficacy in paediatric diseases: which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. Italian Journal of Pediatrics. 2020; 46: 104. doi: 10.1186/s13052-020-00862-z
11. Lo Vecchio A, Dias J.A., Berkley J.A., et al. Comparison of recommendations in clinical practice guidelines for acute gastroenteritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63: 228-35. doi: 10.1097/MPG.00000000000001133
12. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, 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. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59: 132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375
13. Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 170-5 doi: 10.1111/pai.12675
14. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139: 1906-1913. e4 https://doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.050
15. Cuello-García C.A., Brożek J.L., Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 952-61 doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.031
16. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2016; 150: 1443-55. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
17. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2010; 126: e526-33. doi: 10.1542/peds.2010-0433
18. Chau K, Lau E, Greenberg S, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. J Pediatr. 2015; 166: 74-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020
19. Sung V, Hiscock H, Tang M.L., et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ. 2014 Apr 1; 348: g2107. doi: 10.1136/bmj.g2107
20. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2013; 162: 257-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004
21. Ding F.L.C., Karkhanavaz M, Zorzela L, et al. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: a rapid review. Paediatr Child Health. 2019; 24: 383-94. doi: 10.1093/pch/pxz036
22. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H+-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. Int J Food Microbiol. 2004; 93: 109-13. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.10.009
23. Acharya M.R., Shah P.K. Selection of human isolates of Bifidobacteria for their use as probiotics. Appl Biochem Biotechnol. 2002; 102-103: 81-98. doi: 10.1385/abab:102-103:1-6:081
24. Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Isolauri E, Salminen S.J. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. FEMS Microbiol. Lett. 1998; 167: 185-189. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb13226.x
25. Langhendries J.P., Detry J, Van H.J., et al. Effect of fermented infant formula containing variable Bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 21: 177-81. doi: 10.1097/00005176-199508000-00009
26. Holscher H.D., Czerkies L.A., 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 Jan; 36 (1 Suppl):106S-17S. doi: 10.1177/0148607111430817
27. Taipale T.J., Pienihäkkinen K, Isolauri E, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. Pediatr Res. 2016 Jan; 79 (1-1): 65-9. doi: 10.1038/pr.2015.174
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 Mar; 38 (3): 288-92. doi: 10.1097/00005176-200403000-00011
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 Jan; 115 (1): 5-9. doi: 10.1542/peds.2004-1815
30. Corrêa N.B., Péret Filho LA, Penna F.J., et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. J Clin Gastroenterol. 2005 May-Jun; 39 (5): 385-9. doi: 10.1097/01.mcg.0000159217.47419.5b
31. Xinias I., Analitis A, Mavroudi A, et al. Innovative Dietary Intervention Answers to Baby Colic. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017 Jun; 20 (2): 100-106. doi: 10.5223/pghn.2017.20.2.100
32. Szajewska H. Supplementation of infant formula with probiotics/prebiotics: lessons learned with regard to documenting outcomes. J Clin Gastroenterol. 2012 Oct; 46 Suppl: S67-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182647a49.
33. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние функциональных ингредиентов продуктов детского питания на иммунитет. Медицинский совет. 2019; 17: 37-44. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44 [Komarova O.N., Havkin A.I. Vlijanie funkcional'nyh ingredientov produktov detskogo pitaniya na immunitet. Medicinskij sovjet. 2019; 17: 37-44. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-37-44 (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID 0000-0003-4200-4598

Дмитриева Юлия Андреевна – к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, доцент кафедры педиатрии им. Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID 0000-0003-0668-7336

Irina N. Zakharova – D.Sc. in medicine, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID 0000-0003-4200-4598

Yulia A. Dmitrieva – Ph.D. in medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID 0000-0003-0668-7336

Статья поступила / The article received: 18.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2021