

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

УДК 616-053.31:615.331:579.864  
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.8

ЧИ Є МАЙБУТНЄ У ПРОБІОТИКІВ  
В НЕОНАТОЛОГІЇ?  
(аналіз останніх даних, частина 1)

*Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна)

**Резюме.** З року в рік призначення пробіотиків є суперечливим питанням як у медицині дорослих, так і в педіатричній практиці. Деякі вчені приходять до позитивних висновків щодо ефективності пробіотиків, тоді як певні індивідуальні дослідження, які є частиною мета-аналізів, роблять негативні висновки, вказуючи на те, що конкретний пробіотичний штам (штами) не впливав на стан, що досліджується. Слід уникати надмірних негативних чи позитивних висновків щодо РКВ пробіотиками - висновок стосується лише конкретного пробіотика, ефективність якого було досліджено з використанням визначених клінічних умов. Для неонатологів особливо гостро постає питання щодо використання пробіотиків у новонароджених дітей. Метою статті є аналіз останніх даних щодо можливостей використання пробіотиків у новонароджених.

У 2021 році був опублікований клінічний звіт щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей у США (Керівництво для лікаря з надання дитячої допомоги, Комітет ААР з питань плоду та новонароджених), у якому зазначено, що незважаючи на значні відмінності в комбінаціях пробіотичних препаратів і відсутність фармацевтичного класу пробіотичних продуктів, зокрема у США, кількість недоношених дітей, яким призначаються пробіотики, стабільно збільшується. За останніми джерелами бази даних в США приблизно 10% новонароджених із надзвичайно низьким гестаційним віком отримують певний тип пробіотиків під час їх перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, з різними варіаціями на практиці між підрозділами. Незважаючи на те, що багато хто твердо аргументує своє звичне використання пробіотиків у передчасно народжених дітей, інші групи, включаючи ESPGHAN та AAP, були більш обережними, відзначаючи деякі основні обмеження багатьох досліджень, методологічні відмінності в дизайні досліджень та рекомендаціях, а також висновок, що ефективність пробіотиків може коливатися в широких межах.

Нещодавно Робоча група з пробіотиків та пребіотиків ESPGHAN опублікувала документ використання підходу мережевого мета-аналізу для виявлення штамів з найбільшим потенціалом ефективності для попередження основних захворювань у недоношених дітей. Слідом за цим Комітет ESPGHAN з питань харчування та Робоча група ESPGHAN по пробіотикам та пребіотикам мали на меті розробити документ, який може слугувати орієнтиром для можливого використання пробіотиків у недоношених дітей, на позиціях якого ми зупинимося у другій частині статті.

**Ключові слова:** новонароджені; пробіотики; профілактика; клінічні рекомендації

З року в рік призначення пробіотиків є суперечливим питанням як у медицині дорослих, так і в педіатричній практиці. З одного боку, деякі вчені приписують занадто багато ефектів пробіотикам, стверджуючи, що вони відповідають за епідемію ожиріння, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, імунодефіцитних станів тощо. Інші вчені вважають, що пробіотики не приносять більшої користі для здоров'я людини, ніж вживання йогурту. Хоча деякі популярні веб-сайти представляють пробіотики як чарівні кулі, багато вчених висловлюють жаль з приводу суперечливих доказів користі пробіотиків для здоров'я людини. Економічне значення пробіотиків велике: глобальний ринок пробіотиків склав 40 млрд. доларів у 2017 році, та за прогнозами, до 2023 року збільшиться до 64 млрд. доларів [1].

Частина суперечок щодо використання пробіотиків пов'язана з відсутністю точних визначень та деяких важливих рекомендацій. Пробиотики - «живі мікроорганізми, які при введенні їх у достатній кількості приносять користь здоров'ю для господаря», а пребіотики - «субстрат, який вибір-

ково використовується мікроорганізмами - господарями, що приносить користь для здоров'я». Синбіотики є дієтичними харчовими добавками поєднання пробіотиків з пребіотиками, які підтримують обраний пробіотик [2-4]. Після ретельного аналізу сучасних наукометричних баз слід зазначити, що пробіотики досліджувались у експоненціально зростаючій кількості клінічних випробувань щодо їх лікувальних властивостей, але також вони являють значний науковий інтерес для розуміння їх механізму дії та взаємодії з мікробіомом.

Зробити висновки з медичних наукових джерел важко внаслідок кількох причин. По-перше, література щодо використання пробіотиків поширюється на безліч різних медичних станів (охоплюють стан здоров'я та хвороби), галузі медицини (від педіатрії до геронтології) та типи країн (від країн, що розвиваються, до індустріально розвинених). По-друге, вона охоплює безліч різних штамів пробіотиків, що використовуються в різних дозах та у різних поєднаннях, так що рідко проводилося більше ніж два клінічні дослідження

з однаковим штамом пробіотиків відносно того ж самого клінічного стану. Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) представило декілька рекомендацій щодо конкретних пробіотиків (*Lactobacillus rhamnosus GG* та *Saccharomyces boulardii*), що застосовуються при гострому гастроентериті та при діарейі, пов'язаної з антибіотиками. Хоча зазначено, що жодного оптимального пробіотичного штаму не вдалося ідентифікувати для недоношених немовлят, незважаючи на те, що понад 11 000 пацієнтів були залучені до рандомізованих клінічних досліджень (РКВ)[5,6]. Висновки переважно ґрунтуються на результатах мета-аналізів. Деякі з них вказують на позитивний ефект пробіотичної терапії, тоді як окремі дослідження, які є частиною мета-аналізів, показують негативний результат, вказуючи на те, що конкретний пробіотичний штам (штами) не впливав на стан, що досліджувався. Зроблено висновок, що доцільно уникати надмірних негативних чи позитивних висновків, які є результатами РКВ щодо використання пробіотиків; висновок може бути лише відносно конкретного про біотичного препарату, який досліджувався за визначених клінічних умов [7].

Для нас, неонатологів, особливо гострим є питання щодо використання про біотичної терапії в новонароджених. Доцільним є глибокий результатів досліджень та їх деталізація, внаслідок чого представлення такого огляду є непростим завданням. У даному літературному огляді представлені недавні РКВ та мета-аналізи (МА).

У недоношених дітей пробіотики були оцінені в ряді РКВ для профілактики тяжкого перебігу некротизуючого ентероколіту (НЕК), пізнього сепсису та смертності внаслідок зазначених причин.

Ентеральна толерантність є часто зниженою у недоношених дітей, у більшості випадків вони потребують парентерального харчування. Вигодування передчасно народжених дітей непастеризованим молоком власної матері - найкраща стратегія годування для зменшення неонатальної смертності та розвитку багатьох захворювань. Протягом останніх двох десятиріч певні пробіотичні штами, - як окремі, так і комбіновані, вивчалися у клінічних дослідженнях для зменшення ймовірності розвитку НЕК та пізнього сепсису. Результати окремих досліджень мали певні відмінності, але майже всі систематичні огляди та мета-аналізи показали позитивний ефект щодо зниження показників захворюваності та ряду несприятливих наслідків, коли проводяться дослідження одночасно з різними штамми, що аналізуються як єдина група.

НЕК - одне з важких захворювань у передчасно народжених дітей. Три найбільш ранніх рандомізованих дослідження щодо використання пробіотиків у недоношених дітей продемонстрували наступне. Бен-Нун із співавт. (Ізраїль) оцінили поєднання *B infantis*, *Streptococcus thermophilus* та *Bifidobacteria bifidus*; Дані з співавт.. (Італія) оцінили *L. rhamnosus GG*; Lin et al. (Тайвань) - *Lactobacillus acidophilus* та *B infantis* [8]. У кожному із цих досліджень було відзначено зменшення захворюваності на НЕК у немовлят. Пробиотики були доволіно призначені певній групі дітей про-

довж спостереження, результати порівнювалися з контрольною групою. Слід зазначити, що деякі з проведених досліджень мали значну неоднорідність щодо медичних втручань, а також, відмічалася невелика кількість немовлят з вагою при народженні менше 1000 г, тобто пацієнтів з найвищим ризиком реалізації НЕК.

За останні 5 років було опубліковано оновлені численні систематичні огляди. Незважаючи на значну неоднорідність досліджень, сукупний коефіцієнт об'єднаного ризику (RR) для НЕК (включаючи понад 10 000 немовлят) однозначно виступає за призначення пробіотиків для попередження НЕК у немовлят.

Зокрема МА з 42 РКВ виявив значне зниження частоти НЕК і смертності у немовлят, які отримували пробіотик, порівняно з плацебо [9]. Нещодавні дослідження, що визначали видоспецифічні ефекти, повідомили про ефективність профілактики важкого НЕК привикористанні *B. breve* та *B. lactis* [10, 11], але пробіотики не мали позитивний вплив на відносний ризик хірургічного втручання при НЕК [12].

Випробування ProPrams було проведено у 10 перинатальних центрах в Австралії та Росії, Новій Зеландії з оцінкою ефектів комбінації пробіотиків (*B. infantis*, *Streptococcus thermophilus* і *Bifidobacterium lactis*) у 1099 новонароджених з дуже з низькою масою тіла

(< 1500 г) при використанні жіночого молока. Багатоштамові пробіотики, що використовувалися у високих дозах, були найбільш ефективними [13]. Немовлята, які отримували пробіотичну суміш *Bifidobacterium infantis*, *B. lactis* та *S. thermophilus*, показали зниження частоти НЕК з 4,4 % (плацебо) до 2% (пробиотик) (RR, 0,46; 95%ДІ, 0,23–0,93), тоді у новонароджених, які отримували *B. breve*, не було продемонстровано впливу на частоту НЕК або смерть [14]. Крім того, у дітей, народжених на 28 тижні з масою тіла 1000 г, не було відмінностей у швидкості реалізації НЕК [15].

Пізній сепсис є основною причиною захворюваності та смертності недоношених дітей у промислово розвинутих країнах та країнах, що розвиваються. Рао та співавт. [16] провів МА щодо використання пробіотиків при пізньому сепсисі в недоношених дітей, у тому числі, 37 РКВ, у яких приймало участь 9400 немовлят. Автори описали значне зменшення частоти пізнього сепсису з 16,3% у плацебо до 13,9% у реципієнтів пробіотиків. Різниця залишалася суттєвою, якщо проводити аналіз у немовлят, які отримували лактобактерії або біфідобактерії. Значне зменшення частоти пізнього сепсису та смертності спостерігалось також у недоношених дітей, що лікувались пробіотиками, у країнах, що розвиваються [17].

Цікавий висновок було зроблено авторами МА [16, 18, 19] з приводу використання пробіотиків у недоношених дітей, аргументуючи, що жодне інше втручання не виявило ефекту, при низькій вартості пробіотиків (1 долар США на день) [20]. Було зазначено, що невелике (на 2%) зменшення пізнього сепсису або НЕКу матимуть клінічно важливу відмінність враховуючи той факт, що неонатальні інфекції є причиною чверті мільйона

смертей новонароджених дітей щороку, наприклад, в Індії. Автори відкинули аргумент, що різні пробіотики не можуть бути об'єднані в МА. Вони також відмітили, що деякі великі дослідження, які показали умовно негативний результат, були ближчими до того, щоб бути "безрезультатними", ніж "негативними"[20].

Пробіотичний ефект також спостерігався в індійському дослідженні, у якому брали участь 4500 новонароджених, яким призначали лікування синбіотиками (*L. plantarum* плюс FOS) або плацебо. Лікування призвело до вражаючого зниження сепсису на 40%, що залишалося значущим для підтвердженого культурою сепсису [21]. Зокрема, дослідження показало суттєве зменшення частоти інфекцій нижніх дихальних шляхів, що вимагало застосування антибіотиків, а також діареї, місцевих інфекцій та омфаліту. Автори пояснювали цей протиінфекційний ефект чудовою здатністю пробіотика колонізувати кишечник немовлят. Однак не було виявлено впливу на показники смертності немовлят [21].

Важливо відзначити, що довгострокове спостереження за розвитком нервової системи не показали позитивних і негативних ефектів пробіотиків у недоношених новонароджених в недавньому мета-аналізі, що базується на результатах 5 досліджень за участю 1637 немовлят [22].

У 2021 році було опубліковано клінічний звіт про застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей у США (Керівництво для лікаря з надання дитячої допомоги, Комітет ААР з питань плоду та новонароджених), в якому зазначено, що незважаючи на суттєві відмінності у комбінаціях пробіотичних препаратів, які використовуються у дослідженнях, та відсутність фармацевтичного класу пробіотичних продуктів, зокрема, у США, кількість недоношених дітей, яким призначаються пробіотики, стабільно збільшується [23]. За останніми джерелами бази даних у США, приблизно 10% новонароджених із надзвичайно низьким гестаційним віком отримують певний тип пробіотиків під час їх перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, з різними варіаціями на практиці [24].

Незважаючи на те, що багато хто твердо аргументує на сьогодні доцільність використання пробіотиків у передчасно народжених дітей [20, 25-27], інші групи, включаючи Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Американської академії педіатрії (AAP) є більш обережними, відзначаючи певні обмеження у багатьох дослідженнях, методологічні відмінності в дизайні досліджень та рекомендації, а також висновок, що ефективність пробіотиків може коливатися в широких межах [27-30].

Нещодавно це було підкреслено у багатоцентровому, рандомізованому контрольованому дослідженні у Великобританії, яке не показало впливу певного штаму *Bifidobacterium breve* (BBG-001) на смертність або НЕК у великій групі недоношених дітей: НЕК (RR, 0,93; 95% CI, 0,68–1,27), сепсис (RR, 0,97; 95% ДІ, 0,73–1,29) або смерть (RR, 0,93; 95% ДІ, 0,67–1,30) перед випискою з лікарні [15]. Важливість специфічності

штаму додатково ілюструється тим, що всередині виду *Escherichia coli* певні штами можуть викликати гемолітично-уремічний синдром (штам O157: H7), тоді як інші вважаються пробіотиками добавки (штам Ніссле 1917).

Крім того, в огляді Кокрана 2014 року, який включав 19 рандомізованих або квазірандомізованих досліджень щодо використання пробіотиків у вигляді прикорму у 5338 передчасно народжених дітей, не було доказів значного зменшення кількості випадків внутрішньолікарняного сепсису (RR, 0,91; 95% ДІ, 0,80–1,03) [31].

З іншого боку, декілька пробіотичних родів або видів мають спільні основні характеристики, які є вигідними, що підтверджує доцільність об'єднання даних штамів разом [32]. Поки що неоднорідність організмів та дозування із застосуванням вивчених схем не дають можливості створення відповідних рекомендацій щодо лікування.

Зрозуміло, що не всі пробіотики подібні, є певні відмінності результатів при призначенні одного або декількох пробіотиків тощо. Доведено, що при використанні багатокомпонентних пробіотиків відмічається суттєве зменшення частоти НЕК (RR, 0,36; 95% ДІ, 0,24–0,53) та смертності (RR, 0,58; 95% ДІ, 0,43–0,79), тоді як застосування одного штаму пробіотику (зазвичай *Lactobacillus*) мало лише локальний ефект у Росії у вигляді зменшення НЕК і було відмічено відсутність впливу на показники смертності [33]. У зв'язку із наявними клінічними даними ESPGHAN нещодавно опублікував систематичний огляд ефективності пробіотиків для профілактики НЕК з урахуванням їх специфічності та важливих відмінностей серед різних бактеріальних штамів [34].

Але, як було зазначено вище, проведені дослідження характеризуються певними методологічними відмінностями між протоколами, включаючи різні штами та комбінації терапії, маскування досліджень та наявність апіорного визначення первинного результату. Не зрозуміло, чи доцільно об'єднувати результати досліджень з використанням різних штамів пробіотиків, потрібно бути обережними щодо інтерпретації мета-аналізів відносно пробіотиків, які призначаються для профілактики захворюваності у недоношених дітей [35].

Враховуючи загальну ситуацію з клінічними дослідженнями ефективності та безпечності пробіотиків у неонатальній практиці, Американська академія педіатрії, Канадське педіатричне товариство і ESPGHAN опублікували заяви щодо обережності рутинного використання пробіотиків у недоношених немовлят. Ще у 2010 році Американська академія застережила, що "комбінації пробіотиків найбільш переконливі для профілактики НЕК недоступні в США ... вивчені не всі пробіотики, тому вони не можуть загалом рекомендуватися" [36].

У 2019 році Канадське педіатричне товариство підтвердило відсутність безпеки та дані про ефективність пробіотиків для немовлят з масою тіла при народженні <1000 г наступним чином: «Пробіотики можуть допомогти запобігти НЕК. Введення живих мікроорганізмів недоношеними новонародженими повинно бути з обережністю.

Разом зі сприянням грудному вигодовуванню пробіотики можна розглядати для профілактики НЕК у недоношених новонароджених з масою тіла >1000 г і ризиком НЕК. На даний час немає даних для немовлят із вагою <1000 г" [37].

Незважаючи на все вище викладене, існують «за» і «проти» призначення пробіотиків передчасно народженим дітям. НЕК залишається руйнівною хворобою у недоношених новонароджених з високою смертністю і захворюваністю [38]. З огляду на кількість публікацій на користь використання пробіотиків для профілактики НЕК зовсім не дивно, що використання пробіотиків зростає. Деякі з продуктів, у даний час доступних у світі, включають культури *L. rhamnosus* GG, *B. infantis*, *S. thermophilus* і *B. lactis*. Кожен з них відноситься до категорії харчових добавок і не має визначення кількості КУО для пробіотичного штаму.

Умови рутинного призначення пробіотиків недоношеним дітям (за виключенням дітей з ЕММТ):

- відсутність ознак порушення толерантності до ентерального харчування, метеоризму, мальабсорбції, синдрому зригувань і блювоти;
- припинення призначення при сепсисі, НЕК;
- використання пробіотиків, які містять мікроорганізми, схвалені у дослідженнях новонароджених (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* чи їх комбінація);
- дотримання умов зберігання препарату; призначення не довше перших 7 днів життя (за окремими показаннями до 35 тижнів скоригованого віку);
- використання початкової дози 1,5-3,0×10<sup>9</sup> КУО/день у вигляді разової дози (переважно з додавання у молоко);
- надання повної інформації батькам про переваги та можливі побічні ефекти.

Міжнародні рекомендації щодо застосування пробіотиків у передчасно народжених дітей та умови їх використання, визначені ВООЗ. Саме цим рекомендаціям повністю відповідає *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12), який є природним мешканцем кишечника дитини з першого дня життя, фізіологічно знаходиться в молочі матері, а також має важливі властивості для розвитку і підтримки балансу кишкової мікрофлори дитини [39-41]. Потенційними механізмами, за допомогою яких забезпечується захисний та терапевтичний ефект *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* є інгібування росту патогенних бактерій шляхом зниження рівня рН у кишковому тракті, продукція метаболітів, токсичних для патогенних бактерій (зоеркма Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>), антибактеріальних речовин, конкуренції з патогенними бактеріями за поживні речовини, блокування адгезивних рецепторів та, таким чином, інгібування колонізації інших потенційно патогенних мікроорганізмів та стимуляція імунної системи. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*;(BB-12) використовується протягом багатьох років без повідомлень про побічні ефекти.

*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* входить до складу Лінекс® Дитячі краплі\* у флаконі. Доведена ефективність та зручність застосування до-

зволяє використовувати препарат Лінекс бебі®\*\* немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 12 років:

- для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника;
- як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних:
  - вірусними та бактеріальними інфекціями ШКТ (наприклад ротавірусними інфекціями),
  - лікуванням з використанням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Лінекс® Дитячі краплі\* корисні для підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, а також відновлення її природного балансу.

Нещодавно Робоча група з пробіотиків та пребіотиків ESPGHAN опублікувала документ використання підходу мережевого мета-аналізу для виявлення штамів з найбільшим потенціалом ефективності для попередження основних захворювань у недоношених дітей [6]. Після цього Комітет ESPGHAN з питань харчування та Робоча група ESPGHAN по пробіотикам та пребіотикам мали за мету розробити документ, який може слугувати орієнтиром для можливого використання пробіотиків у недоношених дітей, на позиціях якого ми зупинимося у другій частині статті.

**Джерело фінансування.** Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

**Конфлікт інтересів.** Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

\*Згідно з листком-вкладишем Лінекс® Дитячі краплі, дієтична добавка.

\*\* Лінекс бебі® згідно з інструкцією для медичного застосування РП UA/14576/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися 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).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-75-ЛИН-ОТС-0621

**Література:**

1. Reid G, Gadir AA, Dhir R: Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. *Front Microbiol* [Internet]. 2019[cited 2021 May 14];10:424. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00424/full> 10.3389/fmicb.2019.00424
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
4. McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):S85-90. doi: 10.1093/cid/civ054
5. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320
6. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897
7. Brüßow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Res* [Internet]. 2019[cited 2021 Mar 28];8:F1000 Faculty Rev-1157. Available from: <https://f1000research.com/articles/8-1157/v1> doi: 10.12688/f1000research.19043.1
8. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115(1):1-4. doi: 10.1542/peds.2004-1463
9. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* [Internet]. 2016[cited 2021 May 14];4:e2429. Available from: <https://peerj.com/articles/2429/> doi: 10.7717/peerj.2429
10. Hagen PC, Skelley JW. Efficacy of Bifidobacterium Species in Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low Birth Weight Infants. A Systematic Review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(1):10-5. doi: 10.5863/1551-6776-24.1.10
11. Zhu XL, Tang XG, Qu F, Zheng Y, Zhang WH, Diao YQ. Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;61:17-25. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.11.026
12. Rees CM, Hall NJ, Fleming P, Eaton S. Probiotics for the prevention of surgical necrotising enterocolitis: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2017[cited 2021 May 19];1(1):e000066. Available from: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/1/1/e000066> doi: 10.1136/bmjpo-2017-000066
13. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2017;8(5):749-63. doi: 10.3945/an.116.014605
14. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirodda M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(6):1055-62. doi: 10.1542/peds.2013-1339
15. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10019):649-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01027-2
16. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*[Internet]. 2016[cited 2021 May 29];137(3):e20153684. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/3/e20153684.long> doi: 10.1542/peds.2015-3684
17. Deshpande G, Jape G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics in preterm neonates in low-income and medium-income countries: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* [Internet]. 2017[cited 2021 May 18];7(12):e017638. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/12/e017638.long> doi: 10.1136/bmjopen-2017-017638
18. Athalye-Jape G, Rao S, Simmer K, Patole S. Bifidobacterium breve M-16V as a Probiotic for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(4):677-88. doi: 10.1177/0148607117722749
19. Kiekens S, Vandenheuvel D, Broeckx G, Claes I, Allonsius C, De Boeck I, et al. Impact of spray-drying on the pili of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Biotechnol*. 2019;12(5):849-55. doi: 10.1111/1751-7915.13426
20. Athalye-Jape G, Patole S. Probiotics for preterm infants - time to end all controversies. *Microb Biotechnol*. 2019;12(2):249-53. doi: 10.1111/1751-7915.13357
21. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*. 2017;548(7668):407-12. doi: 10.1038/nature23480
22. Upadhyay RP, Taneja S, Chowdhury R, Strand TA, Bhandari N. Effect of prebiotic and probiotic

- supplementation on neurodevelopment in preterm very low birth weight infants: findings from a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2020;87(5):811-22. doi: 10.1038/s41390-018-0211-9
23. Poindexter B. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2021[cited 2021 Jun 15];147(6):e2021051485. doi: 10.1542/peds.2021-051485 Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/147/6/e2021051485.long>
24. Viswanathan S, Lau C, Akbari H, Hoyen C, Walsh MC. Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J Perinatol.* 2016;36(12):1106-11. doi: 10.1038/jp.2016.144
25. Ofek Shlomai N, Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice? *Neonatology.* 2014;105(1):64-70. doi: 10.1159/000354891
26. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics.* 2010;125(5):1068-70. doi: 10.1542/peds.2009-2151
27. Pell LG, Loutet MG, Roth DE, Sherman PM. Arguments against routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(2):195-201. doi: 10.1097/MOP.0000000000000730
28. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, 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(1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0
29. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2012;31(1):6-15. doi: 10.1016/j.clnu.2011.09.004
30. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126(6):1217-31. doi: 10.1542/peds.2010-2548
31. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[cited 2021 May 30];(4):CD005496. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4
32. Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Curr Opin Biotechnol.* 2018;49:207-16. doi: 10.1016/j.copbio.2017.09.007
33. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2021 May 29];12(2):e0171579. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171579> doi: 10.1371/journal.pone.0171579
34. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897
35. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics.* 2010;125(5):1068-70. doi: 10.1542/peds.2009-2151
36. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126(6):1217-31. doi: 10.1542/peds.2010-2548
37. Marchand V. Using probiotics in the paediatric population. *Paediatr Child Health.* 2012;17(10):575-6. doi: 10.1093/pch/17.10.575
38. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655
39. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):S71-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021
40. Michail S, Sherman MC, editors. *Nutrition and Health, Probiotics in Pediatric Medicine.* Humana Press NJ USA; 2009. 352p. Rautava S, Walker WA. Probiotics 101. p.41-52.
41. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12(®). *Microorganisms.* 2014;2(2):92-110. doi: 10.3390/microorganisms2020092

**ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ПРОБИОТИКОВ  
В НЕОНАТОЛОГИИ?  
(АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ, ЧАСТЬ I)**

*Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии имени академика  
О.М. Лукьяновой НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** Из года в год назначения пробиотиков является спорным вопросом как в медицине взрослых, так и в педиатрической практике. Некоторые ученые приходят к положительным выводам относительно эффективности пробиотиков, тогда как крупные индивидуальные испытания, которые являются частью мета-анализов, делают негативные выводы, указывая на то, что конкретный пробиотический штамм (штаммы) не влиял на состояние исследуемого. Следует избегать чрезмерных негативных или положительных заключений РКИо пробиотиках. Для неонатологов особенно остро становится вопрос использования пробиотиков у новорожденных. Целью статьи является анализ последних данных о возможности применения пробиотиков у новорожденных.

В 2021 году опубликован клинический отчет о применении пробиотиков у преждевременно рожденных детей в США (Комитет ААР по вопросам плода и новорожденных), в котором указано, что несмотря на значительные различия в комбинациях пробиотических препаратов и отсутствие фармацевтического класса пробиотических продуктов, в частности, в США, количество недоношенных детей, которым назначаются пробиотики стабильно увеличивается. По последним источниками базы данных в США, примерно 10% новорожденных с чрезвычайно низким гестационным возрастом получают определенный тип пробиотиков во время их пребывания в отделениях интенсивной терапии новорожденных с различными вариациями на практике среди подразделений. Несмотря на то, что многие твердо аргументируют свое привычное использование пробиотиков у преждевременно рожденных детей, другие группы, включая ESPGHAN и APP были более осторожными, отмечая некоторые основные ограничения многих исследований, методологические различия в дизайне исследований и рекомендациях, а также вывод о том, что эффективность пробиотиков может колебаться в широких пределах.

Недавно Рабочая группа по пробиотикам и пребиотикам ESPGHAN опубликовала документ по использованию подхода сетевого мета-анализа выявления штаммов с наибольшим потенциалом эффективности для предупреждения основных заболеваний у недоношенных детей. Вслед за этим Комитет ESPGHAN по вопросам питания и Рабочая группа ESPGHAN по пробиотикам и пребиотикам имели целью разработать документ, который может служить ориентиром для возможного использования пробиотиков у недоношенных детей, на позиции которого мы остановимся во второй части статьи.

**Ключевые слова:** новорожденные; пробиотики; профилактика; клинические рекомендации.

**Контактна інформація:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

**Контактная информация:**

**Знаменская Татьяна Константиновна** - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

**DO PROBIOTICS HAVE ANY FUTURE IN  
NEONATOLOGY?  
(ANALYSIS OF THE LATEST DATA. PART I)**

*T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova*

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology of the National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine"  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** From year to year prescription of probiotics remains a controversial issue both in medicine for adults and pediatrics. Some doctors make a positive conclusion about the effectiveness of probiotics, while large individual tests being a part of meta-analyses show negative results pointing that a certain probiotic strain has no influence on a patient. It's better to avoid excessively negative or positive conclusions CRT about probiotics. The issue of using probiotics in newborns is especially acute among neonatologists. The aim of this article is the analysis of the latest data on the possibility of using probiotics in newborns.

In 2021 the clinical report about the use of probiotics in premature newborns in the USA was published (AAP committee on fetus and newborns issue). It pointed out that the number of premature newborns who get prescriptions for probiotics, namely in the USA, is steadily increasing despite significant differences in combinations of probiotic drugs and absence of pharmaceutical class of probiotic products. According to the latest source of database in the USA, around 10% of newborns with extremely low gestational age get a certain type of probiotics while being in the intensive care unit for newborns with different variations among the units. Despite the fact that lots of doctors argue their usual use of probiotics in premature newborns, other groups, including ESPGHAN and APP are more cautious admitting the main restrictions of many researches, methodological differences in the design of a research and guidelines along with the conclusion that the effectiveness of probiotics may vary widely.

Recently the ESPGHAN working group on probiotics and prebiotics has published the document on using an approach of network meta-analysis of finding strains with the largest potential of effectiveness to prevent major diseases in premature newborns. Following this the ESPGHAN committee on feeding issue and the ESPGHAN working group on probiotics and prebiotics have an aim to develop a document which can serve as a guidance for possible use of probiotics in premature newborns the positions of which we will consider in the second part of the article.

**Key words:** newborns; probiotics; prophylaxis; clinical guidelines

**Contact Information:**

**Znamenska Tetiana** - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)  
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>