

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWSУДК: 615.33.065:616.33/34-08-039.71-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.8**ЧИ Є МАЙБУТНЄ У ПРОБІОТИКІВ
В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ, ЧАСТИНА 2)****Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Резюме. Питання доцільності та ефективності використання пробіотиків у новонароджених залишається дискусійним. У травні 2020 року в журналі «Дитяча гастроентерологія та харчування» було опубліковано позиційний лист Комітету з питань харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Робочої групи Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків щодо використання пробіотиків у передчасно народжених дітей. Було зазначено, що у рандомізованих контрольованих випробуваннях пробіотиків у всьому світі брали участь понад 10 000 недоношених дітей. Доведено, що пробіотики в цілому можуть знизити рівень некротизуючого ентероколіту, сепсису та смертності. Однак залишається відкритим питання вибору штаму мікроорганізмів, дозування та тривалість курсу прийому. З іншого боку, все більша кількість комерційних продуктів, що містять пробіотики, доступні з іноді неоптимальної якості. Крім того, велика кількість відділень у всьому світі регулярно пропонують пробіотичні добавки як стандарт лікування, незважаючи на відсутність вагомих доказів. За даними останнього мета-аналізу ефективність у зниженні смертності та захворюваності була виявлена лише у меншості досліджених штамів або комбінацій. У цьому документі про позицію автори прагнули надати поради, які конкретні штами потенційно можуть бути використані, а які - ні. Крім того, акцентувалась увага на питаннях безпеки добавок пробіотиків для недоношених немовлят. Гарантією якості пробіотичного продукту є позбавлення штамів пробіотиків трансферними генами стійкості до антибіотиків і можливість регулярно виявляти пробіотичний сепсис. За умов дотримання всіх питань безпеки наразі існує умовна рекомендація (з низькою достовірністю доказів) надати або *Lactobacillus rhamnosus GG ATCC53103*, або комбінацію *Bifidobacterium infantis Bb-02*, *Bifidobacterium lactis Bb-12* та *Streptococcus thermophilus TH-4* для зменшення ризику реалізації некротизуючого ентероколіту.

Ключові слова: пробіотики; передчасно народженні діти; мікробіом, біфідобактерії; лактобактерії.

У травні 2020 року в журналі «Педіатрична гастроентерологія та харчування» було опубліковано позиційний лист Комітету з питань харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Робочої групи Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків щодо використання пробіотиків у передчасно народжених дітей [1].

Передчасно народжені діти мають високі показники смертності, схильні до розвитку септичних станів, захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема, некротизуючого ентероколіту (НЕК). Як відомо, етіологія цих захворювань багатофакторна, реалізується на тлі незрілості кишечника з підвищеною проникністю та незрілості імунної системи [1–4]. Більшість передчасно народжених дітей потребує парентерального харчування внаслідок зниженої ентеральної толерантності. У сучасній літературі зберігається постійний наголос про доцільність годування недоношених дітей непастеризованим молоком матері, що є найкращою стратегією годування для зменшення смертності новонароджених та багатьох захворювань [5].

Протягом останніх 2 десятиліть у клінічних випробуваннях вводили певні пробіотичні штами – як окремі, так і в комбінації, намагаючись зменшити частоту НЕК та пізній початок сепсису, а також покращити результати ентерального харчування [1]. За даними наукових джерел, було висунуто декілька потенційних механізмів того,

як пробіотики можуть надавати свій сприятливий ефект, але таких груп пацієнтів дуже мало [6–9]. Результати окремих випробувань були різними, але майже всі систематичні огляди та мета-аналізи показали позитивний вплив на зменшення частоти виникнення ряду несприятливих наслідків, якщо дослідження з різними штамми об'єднати та проаналізувати як окрему групу [10–16]. Важливо, однак, що довготривале спостереження за розвитком нервової системи не показало ні корисного, ні згубного впливу пробіотиків у недоношених новонароджених у нещодавньому мета-аналізі на основі 5 досліджень у 1637 немовлят [17].

Як ми вказували раніше, існує дуже суперечливе ставлення науковців до використання пробіотиків, зокрема у новонароджених. Багато хто рішуче виступав за їхнє рутинне використання [18–21], інші групи, включаючи Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) та Американську академію педіатрії (AAP), були більш обережними, відзначаючи деякі з основних обмежень у багатьох дослідженнях, методологічні відмінності у структурі досліджень та вказуючи на те, що ефективність пробіотиків може сильно відрізнятись [22–29]. Це підкреслюється у нещодавньому високоякісному дослідженні у Великобританії, яке не показало впливу на певного штаму *Bifidobacterium breve* (BBG-001) на смертність або частоту НЕК у великій групі недоношених дітей [30]. Важливість специфічності штаму додатково підтверджується

тим, що в межах виду *Escherichiacoli* деякі штами можуть викликати гемолітичний уремичний синдром (штам O157: H7), тоді як інші вважаються пробіотичними добавками (штам Nissle 1917). З іншого боку, кілька пробіотичних видів мають спільні механічні характеристики, які є корисними [31], що сприяло б аргументу об'єднання даних кількох штамів разом. Дотепер неоднорідність організмів та схеми дозування не дозволили дати рекомендацій щодо специфічного лікування конкретним штамом.

Нещодавно Робоча група ESPGHAN з пробіотиків та пребіотиків опублікувала документ із використанням підходу мережевого мета-аналізу (ММА) рандомізованих досліджень для виявлення штамів з найбільшою потенційною ефективністю для запобігання серйозним неонатальним захворюванням у недоношених дітей [32]. Після цієї публікації Комітет з питань харчування ESPGHAN та Робоча група ESPGHAN з пробіотиків та пребіотиків мали на меті розробити документ, який міг би служити орієнтиром для можливого використання пробіотиків у недоношених дітей.

Саме на основних позиціях документу ми зупиняємося. Слід зазначити, що фінальні рекомендації листа здебільшого ґрунтуються на висновках експертів. Для підтримки розробки цього документу була скликана письмова консенсусна група. Ця група включала експертів у галузі неонатології, дитячої гастроентерології та харчування. Усі члени групи розкрили будь-який потенційний конфлікт інтересів. Фінансування на розробку цього документа не надходило.

Провідними експертами була визначена ланка клінічних питань. Перший етап розробки цієї позиційної статті включав конкретизацію основних проблем:

1. Чи достатньо безпечні пробіотики для введення недоношеним дітям?
2. Чи слід застосовувати пробіотики недоношеним дітям? Якщо так, то які пробіотики (одноразові або комбіновані) слід використовувати і в якій дозі?
3. Чи є комбінації видів більш ефективними, ніж використання одного штаму для зменшення ризику розвитку НЕК (стадія 2 або 3)?
4. Яку дозу пробіотичного штаму або комбінації штамів слід ввести?

5. Якою має бути тривалість введення пробіотиків?

6. Чи доцільно вводити інші штами, ніж ті, що вивчалися у великих добре проведених рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД)?

Методологія синтезу та оцінки рекомендацій включала наступні пункти.

Група експертів вирішила, як основний базовий аргумент, що будь-які рекомендації щодо застосування пробіотиків слід визначати на рівні штаму через специфічні для штаму ефекти. Це особливо стосується клінічного питання № 2 і означає, що для досліджень, у яких пробіотик був зазначений лише на видовому рівні (без позначення штаму), ніяких рекомендацій отримати не вдалося. Крім того, було вирішено, що рекомендації повинні ґрунтуватися насамперед на результатах РДК, а докази когортних досліджень використовуються лише для інтерпретації та обговорення рекомендацій. Таким чином, нещодавно опублікований систематичний огляд пробіотичних штамів та ММА [32] став безпосередньою основою. Хоча в попередньому документі було визначено недоношеність як гестаційний вік (ГА), менший за 37 тижнів вагітності, наведені рекомендації застосовуються лише до немовлят, народжених на терміні вагітності менше 32 тижнів. Крім того, група експертів вирішила, що можна дати належні рекомендації щодо використання конкретного втручання, яке було перевірено на РКД з належною сукупною потужністю принаймні для одного з трьох результатів, що становлять особливий інтерес, а саме: смертності, НЕК або пізнього початку сепсису. Це зменшує ймовірність надання рекомендацій на основі помилок типу 1 (хибнопозитивні). Розрахунки розміру вибірки зображені в таблиці 1 для кожної з 3-х областей результатів з α 0,05 та $1-\beta$ 0,80. Група експертів визнавала, що запропоноване зниження смертності, стадія НЕК ≥ 2 або пізній сепсис є довільними. Однак були навмисно обрані високі базові показники та оптимістичне скорочення для досягнення реалістичного розміру вибірки. Це означало мінімум 247 немовлят (на групу), що відповідає зменшенню сепсису з 25% до 15% з потужністю 80%, що є найменшою кількістю немовлят, яку необхідно вивчити до того, як будуть надані рекомендації [1].

Таблиця 1

Розрахунки розміру вибірки для кожної області результатів ($\alpha = 0,05$; $1-\beta = 0,80$; двосторонній) [1]

Критерій	Запропоноване скорочення	Необхідний розмір вибірки
Смертність	7,5 – 5,0%	1465
НЕК ≥ 2	10 – 5,0%	431
Пізній сепсис з пізнім початком	25 – 15%	247

Для оцінки рекомендацій було використано програмне забезпечення GRADE pro [33]. GRADE оцінює якість доказів, оцінюючи ризик упередженості, непослідовності, непрямості та неточності як несерйозні, серйозні чи дуже серйозні. На підставі цих оцінок будь-яке спостережуване зниження ризику класифікується як висока, помірна, низька або дуже низька достовірність доказів. Система GRADE pro пропонує 2 категорії для достовірності

остаточної рекомендації (сильна або умовна). Сила рекомендації була оцінена як сильна, коли докази свідчили про явну користь або відсутність користі втручання на основі помірної або високої достовірності доказів. Сила рекомендації оцінювалась як умовна, коли компроміси були менш певними, або через низьку достовірність доказів, або як свідчення говорять про те, що бажані та небажані ефекти були тісно збалансовані.

За даними авторів, лише на клінічні запитання №1 та №3, де РКД оцінювала групу саме передчасно народжених дітей, були дані відповіді щодо популяції, характеру втручання, порівняння та результату. Щодо клінічного питання № 2, остаточні запропоновані рекомендації щодо штамів (поодинокі або комбіновані) ґрунтуються на сукупних даних про смертність, стадії 2 або 3 НЕК та показники сепсису з пізнім початком, разом з його оцінкою якості (оцінка достовірності). Розміри ефектів розраховувались як відносний ризик (RR) порівняно з плацебо з його 95% достовірним інтервалом (CrI). Для кожної рекомендації наводиться доза (або діапазон, у якому вона застосовувалася) пробіотичних штамів (одноразових або комбінованих), які виявили ефект у доступних дослідженнях.

Щоб достовірно відповісти на клінічне запитання №3 були побудовані додаткові моделі з використанням тієї ж методології, що й раніше [32]. По-перше, порівнювалися плацебо з введенням одного пробіотичного штаму/виду та з кількома штамми/видами щодо захворюваності на стадію 2 або 3 НЕК. По-друге, поодинокі/множинні пробіотики (-и) біфідобактерії порівняно з комбінацією будь-яких пробіотиків лактобактерій та біфідобактерій. Розміри ефектів розглядалися як RR порівняно з плацебо з його 95% CrI. Оскільки ці аналізи не є специфічними для штаму, ці дані лише генерують гіпотези. Тому ці рекомендації були оцінені як умовні та засновані на дуже низькій достовірності доказів.

Інші клінічні питання (№№ 1, 4, 5 і 6) обговорювалися на основі відомої літератури (головним чином серій випадків та досвіду авторів). Оскільки це розцінюється як непрямі докази, ці рекомендації також були оцінені як умовні та засновані на дуже низькій достовірності доказів.

Пробіотичні види були скорочені у своєму роді: *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* та *Streptococcus* позначаються відповідно B, E, L, S і Str. Крім того, назви підвидів (підвидів) також усічені: *Bifidobacterium animalis subsp lactis* позначається як B lactis; *Bifidobacterium longum subsp infantis* як B infantis; *B longum subsp longum* як B longum, і *Streptococcus salivarius subsp thermophilus* як Strthermophilus. Оскільки за останні десятиліття було запропоновано кілька перекласифікацій у систематиці, і позначення в історичних публікаціях можуть бути вже неточними, автори дотримувалися найновішої номенклатури, наприклад, B біфідум Bb-12 позначається як B lactis Bb-12 [34]. Результати відштаму *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 відокремлюються від *L reuteri* ATCC 55730, і тепер B lactis B94 відокремлено від B lactis Bb-12.

Резюме доказів, інтерпретації і рекомендації.

1. Чи достатньо безпечні пробіотики для введення недоношеним дітям?

Теоретично пробіотики можуть викликати щонайменше 5 типів побічних ефектів:

- системні інфекції,
- шкідливі метаболічні дії,
- надмірну стимуляцію імунітету,
- перенесення генів стійкості до антибіотиків,
- побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як утворення газів у кишечнику [35,36].

Більшість РКД, проведених у недоношених дітей або в інших групах пацієнтів, не проводили належного моніторингу та не повідомляли про ці побічні ефекти [37]. Інші питання безпеки можуть більше стосуватися контролю якості пробіотичних добавок. Нижче буде розглянуто кілька питань.

Певну стурбованість викликає ризик виникнення пробіотичного сепсису у передчасно народжених дітей, що може бути особливо важливим, оскільки саме вони представляють групу пацієнтів з ослабленим імунітетом. Крім того, про біотичну бактеріємію важко виявити за допомогою класичних методів культивування, зокрема в одиночних пляшках для педіатричних культур. Відомо, що строго анаеробні штами важко вирощувати. Тим не менш, у кількох наукових дослідженнях про випадки описано поодинокі або множинні випадки бактеріємії (іноді разом із НЕК) у недоношених дітей [38]. Зокрема, бактеріємія *B infantis* [39–42] та *L rhamnosus* GG [43–48] була описана у передчасно народжених новонароджених, але інші культивовані пробіотичні штами включали *L reuteri* [49], *Saccharomyces boulardii* [50,51], *B breve* BBG -001 [52] та *E. Coli* Nissle 1917 [53]. За даними літератури, про біотична бактеріємія може виникнути не тільки через кишкову транслокацію, але й через забруднення від прийому пробіотиків та протягом подальшої обробки. Якщо пробіотики готуються у відділенні з відкритих пакетиків або капсул із порошком, розливання пробіотиків та забруднення можуть статися на інших ділянках поверхні, ліках або місцях внутрішньовенного введення катетеру або внаслідок перехресної колонізації в інших новонароджених у відділенні інтенсивної терапії та постінтенсивного догляду [54,55]. Незважаючи на те, що перехресну колонізацію не обов'язково можна розглядати як побічний ефект (у разі безпечного продукту), вона ілюструє, наскільки легко живі організми можуть поширюватися, і вимагає надзвичайної обережності при приготуванні та доповненні пробіотичної добавки в план лікування дітей. Нещодавній документ демонструє 3 випадки бактеріємії *L rhamnosus* GG у недоношених новонароджених [48], у яких лише 1 немовля отримала конкретний пробіотичний штам, тоді як інші 2 дитини (у яких також була центральна лінія) були госпіталізовані в тій же кімнаті, де інші немовлята отримували пробіотики. Одночасно було опубліковано дослідження, яке описує 6 випадків бактеріємії *L rhamnosus* GG з когорти з 522 пацієнтів педіатричного відділення інтенсивної терапії (ВІТ), які також отримували пробіотичну добавку, що містить *L rhamnosus* GG [56]. Жодне з інфікованих немовлят не було з імунодефіцитом або не знало порушень роботи кишечника, але підозрювалося зараження їх центральної лінії. Так само через ризик зараження Європейське агентство з медицини навіть змінило протипоказання до застосування *S boulardii* у пацієнтів (не у новонароджених), які перебувають у критичному стані або мають імунодефіцит, або у тих, у кого є центральний венозний катетер [57].

Серед прикладів шкідливої метаболічної активності слід зазначити збільшення виробництва d-лактату та біогенних амінів або активність гід-

ролізу жовчної солі, що впливає на метаболізм холестерину та поглинання ліпідів. У наукових джерелах розглядається питання d-лактату лише у дітей старшого віку. Деякі штами лактобактерій виробляють переважно l-лактат, багато виробляють суміш, а деякі переважно виробляють d-лактат. З лактобактерій, описаних у наступному клінічному питанні, *L rhamnosus* GG ATCC 53103 виробляє майже лише лактат у своїй l-ізоформі, але ферментація за допомогою *L reuteri* DSM 17938 або *L* ацидофілу NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316) дає більші частки d-лактату. Хоча кількість d-лактату, що виробляється, може бути кількісно відносно невеликим, d-лактат важко утилізувати після ентерального поглинання, що може бути ще більш проблематичним у передчасно народжених дітей [58]. Мало того, що більшість недоношених дітей вже мають тенденцію бути ацидотичними, d-лактат неможливо регулярно виміряти у газах крові, що ускладнює підозру або виявлення. У здорових 6-місячних немовлят [59], дітей [60] або дорослих [61] утворення d-лактату пробіотиками, ймовірно, не є значною клінічною проблемою. Однак у новонароджених підвищені концентрації d-лактату в сечі були виявлені в перші 2 тижні життя після годування формулою, що містить *L reuteri* DSM 17938 [62], хоча ознак ацидозу крові не було. Тим не менш, з'явилось декілька повідомлень про випадки опису d-лактат-ацидозу у немовлят із синдромом короткої кишки [63,64]. Щоб уникнути будь-яких ризиків, у Кодексі Аліментаріус зазначено, що якщо пробіотики додавати до сумішей для немовлят, вони можуть містити лише культури, що продукують l-лактат [65]. З іншого боку, *L reuteri* DSM 17938 Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA) було розглянуто як GRAS (загально-визнане як безпечне) для використання в молочних сумішах для недоношених дітей. У недоношених немовлят питання d-лактату не досліджувалося систематично, але видається розумним відбирати лише ті лактобактерії, які є переважно виробниками l-лактату у недоношених немовлят, поки у цій конкретній групі пацієнтів не з'являться додаткові конкретні дані щодо безпеки. Це може бути особливо важливим у немовлят під час ниркової недостатності або з синдромом короткої кишки (наприклад, після тривалої операції НЕК).

Переважає більшість шлунково-кишкової колонізації мікробіому відбувається через тижні після народження [66]. Недоношені діти, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, мають аномальну колонізацію через незрілу імунну систему, менший контакт шкірних покривів з батьками та частий вплив антибіотиків, що доповнює l або кілька штамів пробіотиків незабаром після пологів, що також впливає на колонізацію. Наразі невідомо, чи цей ефект триває лише під час прийому добавок, чи має більш тривалий вплив, і чи будь-який ефект позитивний у подальшому житті з потенційною надмірною стимуляцією імунітету або алергією у дітей. Це не досліджувалося систематично. Збільшення природної активності, функцій T-клітин та вироблення цитокінів - деякі з правдоподібних механізмів, що полягають в основі імунної регуляторної активності пробіотиків [67].

Кишечник зберігає одночасно зі своїм мікробіомом, природним резервуаром, гени стійкості

до антибіотиків, які прогресують при збільшенні експозиції антибіотиків [68]. Це може бути корисним під час введення антибіотиків, оскільки зберігається певний захист бактеріального мікробіому. Крім того, багато комерційно доступних пробіотиків несуть деякі гени стійкості до антибіотиків [69]. Поки ці гени у пробіотичних продуктах не можуть бути передані через плазміди іншим більш патогенним бактеріям, ці ризики, ймовірно, обмежені. Тим не менш, є кілька прикладів пробіотичних штамів з потенційно транспортними генами [70,71]. Особливо під тиском антибіотиків, наприклад у ВІТ, ризик горизонтальної передачі генів може бути більшим і сприяти підвищенню стійкості до антибіотиків [72,73]. Спалах резистентного до ванкоміцину ентерококу в турецькому відділенні інтенсивної терапії був пов'язаний із забезпеченням деякими пробіотиками в недавньому дослідженні [74], хоча інший звіт не показав більшої резистентності антибіотиків у немовлят, які отримували пробіотики [75]. Оскільки більшість передчасно народжених дітей отримуватимуть супутні антибіотики протягом певного періоду перебування у ВІТ, доцільно відбирати лише пробіотичні штами з відомим профілем безпеки щодо передачі генів [75]. Інші потенційні побічні ефекти пробіотиків з боку шлунково-кишкового тракту, такі як утворення газів у кишечнику, ще менш вивчені, особливо у недоношених дітей.

Пробіотики зазвичай продаються як харчові добавки, а не як ліки, і, отже, утворюють нерегульований ринок, де виробники можуть змінювати вміст продукції та/або виробничий процес без належного вирішення цих питань. Раніше ESPGHAN закликав до посилення контролю виробництва пробіотиків, особливо для передчасно народжених новонароджених [76]. Визначення безпеки та якості продукції викликає особливе занепокоєння, оскільки недоношені немовлята часто мають потребу в постійних катетерах і назогастральних зондах, і вони не мають адекватної імунної відповіді.

Застереження щодо контролю якості пробіотиків повинні бути більш жорсткими, щоб гарантувати, що вміст пробіотиків, зазначений на етикетці, відповідає дійсному вмісту протягом усього терміну придатності продукту, при цьому немає забруднень. Пробіотичні продукти для недоношених немовлят повинні вироблятися згідно з чинними Настановами належної виробничої практики (ННВП). Крім того, виробники повинні надати сертифікати відповідності та аналізу, щоб мати змогу врахувати принаймні ідентичність штаму, чистоту, життєздатність після закінчення терміну придатності та профілі сприйнятливості та стійкості до антибіотиків.

Через усі ці потенційні проблеми з безпекою та якістю автори пропонують: якщо ВІТ впроваджує пробіотики як частину стандартного догляду, батьків необхідно активно інформувати. Повідомлення про потенційні переваги та ризики введення пробіотиків найкраще проводити віч - на - віч та доповнювати використанням письмових матеріалів, відповідних місцевому протоколу.

Таким чином, рекомендації по першому питанню наступні:

1. Група умовно рекомендує, що у разі впровадження пробіотичного продукту місцеві мікробіологи повинні бути поінформовані та повинні підтвердити здатність регулярно виявляти про біотичну бактеріємію/фунгемію стандартними методами посіву (дуже низька достовірність доказів).

2. Група умовно рекомендує не надавати пробіотичні штами, які продукують d-лактат, оскільки його потенційний ризик або безпека не були належним чином вивчені у недоношених дітей і залишаються невизначеними (дуже низька достовірність доказів).

3. Панель умовно рекомендує використовувати лише штами, позбавлені будь-яких плазмід, що містять гени стійкості до антибіотиків, що переносяться (дуже низька достовірність доказів). Ця інформація повинна бути підтверджена та надана виробником.

4. Панель умовно рекомендує використовувати лише пробіотичні продукти, виготовлені відповідно до ННВП, для забезпечення правильної ідентичності штаму з відсутністю забруднення (дуже низька достовірність доказів). Сертифікати аналізу повинні враховувати принаймні ідентичність штаму, його чистоту, життєздатність, профілі сприйнятливості та стійкості до антибіотиків.

5. Колегія умовно рекомендує надати батькам недоношених дітей достатню інформацію, щоб вони могли зрозуміти потенційні переваги та ризики введення пробіотиків (дуже низька достовірність доказів). Спілкування найкраще вести віч-на-віч та доповнювати його використанням письмових матеріалів, відповідних місцевому контексту.

(Продовження у 3 частині статті).

Література

- 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
- Isani MA, Delaplain PT, Grishin A, Ford HR. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(3):417-23. doi: 10.1097/MOP.0000000000000629
- Schreurs RRCE, Baumdick ME, Sagebiel AF, Kaufmann M, Klarenbeek PL, et al. Human Fetal TNF- α -Cytokine-Producing CD4+ Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life. *Immunity* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 12];50(2):462-76.e8. Available from: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(18\)30536-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761318305363%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(18)30536-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761318305363%3Fshowall%3Dtrue) doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.010
- Battersby C, Modi N. Challenges in Advancing Necrotizing Enterocolitis Research. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):19-27. doi: 10.1016/j.clp.2018.10.002
- Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology.* 2012;102(4):276-81. doi: 10.1159/000341335
- Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llrente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160-74. doi: 10.1159/000342079
- Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017[cited 2021 Aug 18];5(3). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016> doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016
- 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
- Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(S1):S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063
- Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Fantini MP, Indrio F, et al. Probiotics and Time to Achieve Full Enteral Feeding in Human Milk-Fed and Formula-Fed Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 2];8(8):471. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/8/471> doi: 10.3390/nu8080471
- Baucells BJ, Mercadal Hally M, Álvarez Sánchez AT, Figueras Aloy J. Probiotic associations in the prevention of necrotising enterocolitis and the reduction of late-onset sepsis and neonatal mortality in preterm infants under 1,500g: A systematic review. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(5):247-55. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.038
- Billimoria ZC, Pandya S, Bhatt P, Pandya B. Probiotics-To Use, or Not to Use? An Updated Meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(13):1242-4. doi: 10.1177/0009922816664067
- Hu HJ, Zhang GQ, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics Prevent Candida Colonization and Invasive Fungal

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.

** Лінексбєбі® згідно з інструкцією для медичного застосування РП UA/14576/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням 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.

4-29-ЛИН-ОТС-0921

- Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(2):103-10. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.06.001
14. 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 Sep 11];137(3):e20153684. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/3/e20153684.longdoi>: 10.1542/peds.2015-3684
 15. 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 Aug 19];4:e2429. Available from: <https://peerj.com/articles/2429/> doi: 10.7717/peerj.2429
 16. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 6];95(8):e2581. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778994/> doi: 10.1097/MD.0000000000002581
 17. 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
 18. Erdevė O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr.* 2004;50(4):234-6. doi: 10.1093/tropej/50.4.234
 19. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes.* 2013;4(4):329-34. doi: 10.3920/BM2013.0008
 20. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas Y. The Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in Addition to Standard *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(1):17-22. doi: 10.5223/pghn.2015.18.1.17
 21. Zhao HM, Ou-Yang HJ, Duan BP, Xu B, Chen ZY, Tang J, et al. Clinical effect of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(3):230-3.
 22. Destura RV. *Bacillus clausii* in preventing antibiotic-associated diarrhea among Filipino infants and children: a multi-center, randomized, open-label clinical trial of efficacy and safety. Unpublished.
 23. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(5):385-9. doi: 10.1097/01.mcg.0000159217.47419.5b
 24. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP.* 1990;24(4):382-4. doi: 10.1177/106002809002400408
 25. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl 2):S739-42
 26. Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* [Internet]. 2015[cited 2021 Aug 14];5(1):e006474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298112/> doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474
 27. Szymański H, Armańska M, Kowalska-Duplaga K, Szajewska H. *Bifidobacterium longum* PL03, *Lactobacillus rhamnosus* KL53A, and *Lactobacillus plantarum* PL02 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion.* 2008;78(1):13-7. doi: 10.1159/000151300
 28. Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):154-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x
 29. Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(8):750-4. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.119
 30. Contardi I. Oral bacterial therapy in prevention of antibiotic-induced diarrhea in childhood. *Clin Ter.* 1991;136(6):409-13.
 31. Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr.* 2013;23(1):79-84.
 32. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Emblemton ND, Hojsak I, Reid D, 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
 33. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2015 Developed by Evidence Prime, Inc. Available from gradepro.org. [Computer Program]. McMaster University.
 34. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various microorganisms and changes in bowel function, and digestion and absorption of nutrients (ID 960, 961, 967, 969, 971, 975, 983, 985, 994, 996, 998, 1006, 1014), decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 960, 967, 969, 971, 975, 983, 985, 994, 996, 998, 1006, 1014), and stimulation of immunological responses (ID 962, 968, 970, 972, 976, 984, 986, 995, 997, 999, 1007, 1015) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* [Internet]. 2012[cited 2021 Sep 5];10(8):2857. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2012.2857> doi: 10.2903/j.efsa.2012.2857
 35. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085
 36. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:537-47. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.104
 37. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;169(4):240-7. doi: 10.7326/M18-0343
 38. Costa RL, Moreira J, Lorenzo A, Lamas CC. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 1];18(1):329. Available from: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-018-2394-3> doi: 10.1186/s12906-018-2394-3
 39. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm

infants on probiotic therapy. *Neonatology*. 2015;107(1):56-9. doi: 10.1159/000367985

40. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, Prod'hom G, Fischer CJ, Greub G, et al. Bifidobacterium longum bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):924-7. doi: 10.1093/cid/ciu946

41. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E, Simonsen GS, Støen R, Klingenberg C. Bifidobacterium longum Subspecies infantis Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(9):1664-6. doi: 10.3201/eid2209.160033

42. Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(3):F217-8. doi: 10.1136/archdischild-2011-300838

43. Meyer MP, Alexander T. Reduction in necrotizing enterocolitis and improved outcomes in preterm infants following routine supplementation with Lactobacillus GG in combination with bovine lactoferrin. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(3):249-55. doi: 10.3233/NPM-16130

44. Brecht M, Garg A, Longstaff K, Cooper C, Andersen C. Lactobacillus Sepsis following a Laparotomy in a Preterm Infant: A Note of Caution. *Neonatology*. 2016;109(3):186-9. doi: 10.1159/000441965

45. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):457-8. doi: 10.1097/00005176-200404000-00017

46. Dani C, Coviello C C, Corsini I I, Arena F, Antonelli A, Rossolini GM. Lactobacillus Sepsis and Probiotic Therapy in Newborns: Two New Cases and Literature Review. *AJP Rep [Internet]*. 2016[cited 2021 Aug 2];6(1):e25-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737628/> doi: 10.1055/s-0035-1566312

47. Sadowska-Krawczenko I, Paprzycka M, Korbal P, Wiatrzyk A, Krysztopa-Grzybowska K, Polak M, et al. Lactobacillus rhamnosus GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction. *Benef Microbes*. 2014;5(4):397-402. doi: 10.3920/BM2013.0074

48. Cavicchiolo ME, Magnani M, Calgaro S, Bonadies L, Castagliuolo I, Morelli L, et al. Neonatal sepsis associated with Lactobacillus supplementation. *J Perinat Med*. 2019;48(1):87-8. doi: 10.1515/jpm-2019-0268

49. Celis Castañeda LA, Morales Camacho WJ, Durán Ochoa NM. Sepsis due to Lactobacillus reuteri in an extreme preterm newborn: case report. *Arch Argent Pediatr [Internet]*. 2019[cited 2021 Aug 17];117(5):e509-e513. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336182154_Sepsis_due_to_Lactobacillus_reuteri_in_an_extreme_preterm_newborn_case_report

50. Roy Ü, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of Saccharomyces fungaemia related to use of probiotics. *Mycoses*. 2017;60(6):375-80. doi: 10.1111/myc.12604

51. Lungarotti MS, Mezzetti D, Radicioni M. Methaemoglobinaemia with concurrent blood isolation of Saccharomyces and Candida. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F446. doi: 10.1136/fn.88.5.f446

52. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, et al. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr*. 2010;156(4):679-81. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.041

53. Guenther K, Straube E, Pfister W, Guenther A, Huebler A. Severe sepsis after probiotic treatment with Escherichia coli NISSLE 1917. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):188-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c36eb9

54. Hickey L, Garland SM, Jacobs SE, O'Donnell CP, Tabrizi SN, Et al. Cross-colonization of infants with probiotic organisms in a neonatal unit. *J Hosp Infect*. 2014;88(4):226-9. doi: 10.1016/j.jhin.2014.09.006

55. Gengaimuthu K. The Cross Contamination (Cross Colonization) Phenomenon of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units: Putative Mechanisms and Clinical and Research Implications. *Cureus [Internet]*. 2018[cited 2021 Sep 15];10(5):e2691. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6059533/> doi: 10.7759/cureus.2691

56. Yelin I, Flett KB, Merakou C, Mehrotra P, Stam J, Snesrud E, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nat Med*. 2019;25(11):1728-32. doi: 10.1038/s41591-019-0626-9

57. EMA (European Medicines Agency). PSUSA/00009284/201702: Saccharomyces boulardii: CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human) scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation. 2017.

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Agendas/2017_10_CMDh_Agenda.pdf

58. Mack DR. D(-)-lactic acid-producing probiotics, D(-)-lactic acidosis and infants. *Can J Gastroenterol*. 2004;18(11):671-5. doi: 10.1155/2004/342583

59. Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):489-92. doi: 10.1097/01.mpg.0000176179.81638.45

60. Łukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause d-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1322-6. doi: 10.1111/apa.14338

61. Vitetta L, Coulson S, Thomsen M, Nguyen T, Hall S. Probiotics, D-Lactic acidosis, oxidative stress and strain specificity. *Gut Microbes*. 2017;8(4):311-22. doi: 10.1080/19490976.2017.1279379

62. Papagaroufalos K, Fotiou A, Egli D, Tran LA, Steenhout P. A Randomized Double Blind Controlled Safety Trial Evaluating d-Lactic Acid Production in Healthy Infants Fed a Lactobacillus reuteri-containing Formula. *Nutr Metab Insights*. 2014;7:19-27. doi: 10.4137/NMI.S14113

63. Reddy VS, Patole SK, Rao S. Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children-a systematic review. *Nutrients*. 2013;5(3):679-99. doi: 10.3390/nu5030679

64. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev*. 2010;32(8):691-4. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.024

65. Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants. Codex Alimentarius Commission International Food Standards. CXS 72-1981 Formerly CAC/RS 72-1972 [Internet]. 1981[update 2007; cited 2021 Aug 18]. 18p. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%252F72-1981%252FCXS_072e.pdf

66. FDA. GRAS Notification: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938. 2012:GRN 000410.

67. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep [Internet]*. 2018[cited 2021 Sep 5];8(1):2453. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20827-x> doi: 10.1038/s41598-018-20827-x

68. Underwood MA. Probiotics and Innate and Adaptive Immune Responses in Premature Infants. For Immunopathol Dis Therap [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 4];7(1-2):1-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619700/doi:10.1615/ForumImmunDisTher.2016018178>
69. Lerner A, Matthias T, Aminov R. Potential Effects of Horizontal Gene Exchange in the Human Gut. Front Immunol [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 1];8:1630. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01630/full> doi: 10.3389/fimmu.2017.01630
70. Wong A, Ngu DY, Dan LA, Ooi A, Lim RL. Detection of antibiotic resistance in probiotics of dietary supplements. Nutr J [Internet]. 2015[cited 2021 Sep 11];14:95. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-015-0084-2> doi: 10.1186/s12937-015-0084-2
71. Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. Appl Environ Microbiol. 2008;74(19):6032-40. doi: 10.1128/AEM.00991-08
72. Wei YX, Zhang ZY, Liu C, Malakar PK, Guo XK. Safety assessment of *Bifidobacterium longum* JDM301 based on complete genome sequences. World J Gastroenterol. 2012;18(5):479-88. doi: 10.3748/wjg.v18.i5.479
73. Zheng M, Zhang R, Tian X, Zhou X, Pan X, Wong A. Assessing the Risk of Probiotic Dietary Supplements in the Context of Antibiotic Resistance. Front Microbiol [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 11];8:908. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00908/full>doi: 10.3389/fmicb.2017.00908
74. Topcuoglu S, Gursoy T, Ovalı F, Serce O, Karatekin G. A new risk factor for neonatal vancomycin-resistant *Enterococcus* colonisation: bacterial probiotics. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1491-4. doi: 10.3109/14767058.2014.958462
75. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal SI, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. Front Pediatr [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 4];6:347. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00347/full> doi: 10.3389/fped.2018.00347
76. Varankovich NV, Nickerson MT, Korber DR. Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. Front Microbiol [Internet]. 2015[cited 2021 Sep 2];6:685. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00685/full>doi: 10.3389/fmicb.2015.00685
77. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(1):117-24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001603

ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ПРОБИОТИКОВ В НЕОНАТОЛОГИИ?

(Анализ последних данных, часть 2)

Т.К. Знаменская, О.В. Воробьева

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

Резюме. Вопрос целесообразности и эффективности использования пробиотиков у новорожденных остается дискуссионным. В мае 2020 года в журнале «Детская гастроэнтерология и питание» было опубликовано позиционное письмо Комитета по вопросам питания Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания по пробиотикам и пребиотикам по использованию пробиотиков у недоношенных детей. Было отмечено, что в рандомизированных контролируемых исследованиях пробиотиков во всем мире участвовали более 10 000 недоношенных детей. Доказано, что пробиотики в целом могут снизить уровень некротизирующего энтероколита, сепсиса и смертности у новорожденных. Однако остается открытым вопрос выбора штамма микроорганизмов, дозировка и продолжительность курса лечения. С другой стороны, все большее количество коммерческих продуктов, содержащих пробиотики, доступные с иногда неоптимальным качеством. Кроме того, большое количество отделений во всем мире регулярно предлагают пробиотические добавки как стандарт лечения, несмотря на отсутствие достаточных доказательств. По данным последнего мета-анализа эффективность в снижении смертности и заболеваемости новорожденных была обнаружена лишь у небольшого количества исследованных штаммов или комбинаций. В этом документе авторы стремились дать рекомендации, какие конкретные штаммы могут быть использованы, а какие - нет. Кроме того, акцентировалось внимание на вопросах безопасности добавок пробиотиков для пре-

DO PROBIOTICS HAVE A FUTURE IN NEONATOLOGY?

(Analysis of the latest data. Part 2)

T. K. Znamenska, O. V. Vorobiova

State Institution «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology named after academician O.
M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The issue of feasibility and effectiveness of probiotics use in newborns is still discussable. A position letter of the Committee on nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the Working group of the ESPGHAN on probiotics and prebiotics issues was published in May 2020 in “Pediatric Gastroenterology and Nutrition” magazine as for the use of probiotics in premature newborns. It stated that over 10,000 premature newborns from all over the world had taken part in random controlled probiotics tests. It was proved that probiotics, in general, could decrease the level of necrotizing enterocolitis, sepsis, and mortality. But the question of choice of microorganism strains, dosing, and duration of medication course remains open. On the other hand, an increasing number of commercial products containing probiotics of non optimal quality are available. In addition, a large number of departments in the world regularly suggest probiotic supplements as a treatment standard despite the absence of any solid evidence. According to the data of the latest meta-analysis, effectiveness in decreasing mortality and incidence was found in the minority of investigated strains or combinations. In the position letter authors wanted to give advice which specific strains can be potentially used and which cannot. Moreover, the emphasis was placed on issues of safety of probiotic supplements for premature newborns. Guarantee of quality of probiotic product is deliverance of probiotic strains by transfer genes of resistance to antibiotics and the possibility of regular identification of probiotic sepsis. There is a conditional recommendation (with a low credibility of evidence) to provide either

ждевременно рожденных детей. Гарантией качества пробиотического продукта является лишение штаммов пробиотиков трансфертных генов устойчивости к антибиотикам и возможность регулярно выявлять пробиотический сепсис. При условии соблюдения всех вопросов безопасности пока существует условная рекомендация (с низкой достоверностью доказательств) предоставить или *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103, или комбинацию *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4 для снижения риска реализации некротизирующего энтероколита.

Ключевые слова: пробиотики; преждевременно рожденные дети; микробиом; бифидобактерии; лактобактерии.

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>

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, 2021

Lactobacillus rhamnosus GG ATCC53103, or combination of *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, and *Streptococcus thermophilus* TH-4 for decreasing a risk of the necrotizing enterocolitis development subject to all issues of safety.

Keywords: Probiotics; Premature Newborns; Microbiome; Bifidobacteria; Lactobacilli.

Contact Information:

Tetiana Znamenska - MD, 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>

Olga Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т. К. Znamenska, О. V. Vorobiova, 2021

Надійшло до редакції 05.06.2021 р.
Підписано до друку 15.08.2021 р.