

***Lactobacillus rhamnosus GG*: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике**

И.Н. Захарова, Е.Ю. Борзова, М.А. Симакова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

***Lactobacillus rhamnosus GG*: experience in pediatric gastroenterology**

I.N. Zakharova, E.Yu. Borzova, M.A. Simakova

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

Организм человека с позиций современной науки принято рассматривать как симбиотический макроорганизм, число микробов-комменсалов которого во много раз превышает количество клеток самого хозяина. Нормальная микробиота человека принимает участие во многих физиологических процессах организма, а нарушение композиционного и качественного ее состава ассоциированы с развитием ряда заболеваний. Накопленные сведения о составе нормального микробиома позволили предположить, что его модификация может изменить течение заболевания, что положило начало изучению пробиотиков. Одним из наиболее изученных пробиотических штаммов является *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), ATCC 53103, выделенный в 1985 г. Благодаря устойчивости штамма к кислоте и желчи, хорошим характеристикам роста и способности адгезироваться на кишечном эпителиальном слое, *L. rhamnosus GG* наиболее широко применяется в различных коммерчески доступных пробиотических продуктах. В статье приводятся обзор литературы, посвященной исследованиям данного пробиотика в различных схемах терапии и профилактики патологии желудочно-кишечного тракта у детей, в частности современные доказательства эффективности *L. rhamnosus GG* в терапии острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи, а также результаты исследований при некротизирующем энтероколите, функциональных нарушениях кишечника, в схемах эрадикационной терапии при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** дети, пробиотики, кишечная микробиота, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), гастроэнтерологическая патология, диарея, некротизирующий энтероколит, антибиотик-ассоциированная диарея, острый гастроэнтерит, нозокомиальная диарея, *Helicobacter pylori*, младенческие колики, синдром раздраженного кишечника, профилактика, терапия.

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus GG*: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 20–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29

Human organism is considered as a symbiotic microorganism according to the standpoint of modern science which number of commensal microbes is many times greater than the number of host cells. Normal human microbiota is involved in many physiological processes in the organism, and dysbiosis is associated with the development of a number of diseases. The accumulated knowledge about the composition of the normal microbiome allowed to suggest that its modification can change the course of the disease, and so the study of probiotics was initiated. One of the most studied probiotic strains is *Lactobacillus rhamnosus GG* (GG), ATCC 53103, isolated in 1985. Due to the strain's resistance to acid and bile, good growth characteristics and the ability to adhere to the intestinal epithelial layer, *Lactobacillus rhamnosus GG* is most widely used in a variety of commercially available probiotic products. The article provides a review of the literature on the studies of this probiotic in the treatment and prevention of gastroenterological pathology in children, in particular, current evidence of the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus GG* in the treatment of acute gastroenteritis, antibiotic-associated diarrhea, as well as the results of studies in necrotizing enterocolitis, functional disorders of the intestine, in the eradication therapy for infection caused by *Helicobacter pylori*.

**Key words:** children, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), gastrointestinal microbiota, gastroenterology disease, diarrhea, necrotizing enterocolitis, antibiotic-associated diarrhea, acute gastroenteritis, nosocomial diarrhea, *Helicobacter pylori*, infant colic, irritable bowel syndrome, prevention, therapy,

**For citation:** Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus GG*: experience in pediatric gastroenterology. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 20–29 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29

**В** настоящее время в микробиологию на смену культуральным методам исследования пришли

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Борзова Елена Юрьевна – д.м.н., проф. кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Симакова Мария Александровна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

123242 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

четыре новых подхода – метагеномное секвенирование (исследование ДНК), метатранскриптомное секвенирование (изучение РНК), метапротеомика (изучение белков), метаболомика (изучение метаболитов). Технологические усовершенствования методов секвенирования позволили определить значительное биоразнообразие микробиоты различных компартментов человеческого организма, а дальнейшие исследования подчеркнули роль нормального состава микробиоты в поддержании гомеостаза организма-хозяина [1]. Измененный состав микробиоты ассоциирован с развитием обширного спектра заболеваний, включая воспалительные

заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, расстройства аутистического спектра, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, метаболический синдром и ожирение, причем новые исследования расширяют данный перечень заболеваний [2]. Восстановление измененной микробиоты, предшествующей или являющейся следствием клинической картины заболевания, в отношении многих нозологических форм продемонстрировало профилактический эффект либо снижение тяжести течения болезни. Восстановление нормальной микробиоты кишечника возможно назначением продуктов, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов.

Пробиотики (в переводе с греч. «для жизни») – живые микроорганизмы, которые при введении в достаточном количестве оказывают положительное

физиологическое воздействие на организм хозяина [3]. Критериями хорошего пробиотика служат:

- стойкость к воздействию кислой среды желудка и желчи;
- хорошая адгезия к эпителиальным клеткам;
- способность к колонизации;
- продукция антимикробных соединений;
- хорошие характеристики роста;
- безопасность использования у взрослых и детей;
- отсутствие передаваемых генов устойчивости к антибиотикам;
- постоянство жизнеспособности клеток и пробиотической активности на протяжении производства коммерческого продукта [3, 4].

В 1985 г. был открыт, а в 1989 г. запатентован штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103, отвечающий данным требованиям.

В 1992 г. Ш. Горбач и Б. Голдин (рис. 1) провели исследование с участием 76 здоровых добровольцев, в ходе которого была показана способность штамма колонизировать желудочно-кишечный тракт и влиять на метаболическую активность кишечной флоры [7]. Пациенты получали *L. rhamnosus* GG в виде замороженного концентрата или в составе молочного продукта. Выделение штамма из кала добровольцев продолжалось во время приема, через 4 (87%) и 7 дней (33%) после завершения приема пробиотика. Кроме того, было отмечено снижение фекальной β-глюкуронидазной активности на 80% в течение 4 нед после завершения курса приема пробиотика [7].

С 2009 г. доступны данные секвенирования всего генома LGG. В настоящее время сферы использования данного пробиотика определены благодаря большому числу исследований механизмов, посредством которых реализуется благоприятное влияние на здоровье человека [8].

#### ***Lactobacillus rhamnosus* GG: адгезия к эпителиальным клеткам кишечного барьера и способность к колонизации желудочно-кишечного тракта**

Конкурентная колонизация определяет эффективность применения LGG в профилактике и лечении инфекционных диарей. В дальнейшем исследовалась эффективность LGG в эрадикационной терапии при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*. Механизм, обеспечивающий этот эффект, реализуется за счет следующих факторов:

- выработка галактозосодержащих экзополисахаридов, препятствующих лизису [9];
- наличие уникальных выростов SpaCBA, spaDEF – пилей; играющих ключевую роль в адгезии и формировании биопленки [9] (рис. 2);
- наличие гена *LGG 01865*, названного MabA (модулятор адгезии и биопленки) и кодирующего особый белок адгезии LGG\_01866 [10].

United States Patent [56]		[11] Patent Number: 4,839,281
Gorbach et al.		[45] Date of Patent: Jun. 13, 1989
[54] LACTOBACILLUS STRAINS AND METHODS OF SELECTION	118716 10/1989 United Kingdom 435/213	OTHER PUBLICATIONS
[75] Inventors: Sherwood L. Gorbach, Chestnut Hill; Barry R. Goldin, W. Newton, both of Mass.	Gilliland, et al., "Enumeration and Identity of Lactobacilli in Dietary Products", <i>Biological Abstracts</i> , vol. 65, No. 6, (1978); Abstract No. 34231.	Feller, R., "Epithelial Attachment and Other Factors Controlling the Colonization of the Intestine of the Quackling Chicken by Lactobacilli", <i>Biol. Abst.</i> V. 67, No. 9, Abst. 54781, (1979).
[77] Assignee: New England Medical Center Hospitals, Inc., Boston, Mass.	Myya-Makinen, A. et al., "The Adherence of Lactic Acid Bacteria to the Colonic Epithelial Cells of Pigs and Calves", <i>J. Appl. Bact.</i> V. 55, (1983) pp. 241-245. <i>The American Biology Dictionary</i> 2d ed., p. 545 (1982).	Khanamir (1985), <i>J. Dairy Sci.</i> 68:1339-49.
[21] Appl. No.: 734,814	Denke et al. (1983), <i>Infection and Immunity</i> 39, 1102.	Primary Examiner—Elizabeth C. Weimer
[22] Filed: Apr. 17, 1988		[57] ABSTRACT
[31] Int. Cl. <sup>2</sup> : C12Q 1/04; C12N 1/06; C12N 1/20; C12R 1/223		A biologically pure culture of a strain of bacteria of a <i>Lactobacillus</i> species in which the bacteria have avid adherence to intestinal cells, are able to survive at low pH, and produce large amounts of lactic acid.
[52] U.S. Cl.: 425/252.9; 425/253; 425/254; 424/91		4 Claims, No Drawings
[58] Field of Search: 425/252, 253, 254, 252.9, 253, 424/93		
[56] References Cited		
U.S. PATENT DOCUMENTS		
4,693,226 6/1987 Nandi et al. 426/2		
FOREIGN PATENT DOCUMENTS		
03402 7/1987 Austria 425/34		
0330077.5 6/1981 European Pat. Off. 425/213		
130059 10/1987 United Kingdom 425/213		

a



б

Рис. 1. Патент *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103 (а) и Ш. Горбач и Б. Голдин (б) [цит. по 5, 6].  
Fig. 1. United States Patent *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103 (a) and Gorbach S.L. and Goldin B.R. (б).

**Lactobacillus rhamnosus GG: антимикробная активность**

LGG продуцирует 7 маленьких белков, проявляющих антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Salmonella typhi*), так и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) бактерий, что также является обоснованием применения LGG в лечении бактериальных инфекционных заболеваний [11].

**Lactobacillus rhamnosus GG – влияние на иммунные механизмы организма человека**

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают влияние LGG на неспецифическое повышение иммунитета [12], усиление противовоспалительного типа ответа, снижение секреции провоспалительных цитокинов [13]. Это вызывает интерес исследователей к проведению рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки эффективности применения LGG у детей с различными проявлениями аллергии, атопическим дерматитом, в период повышения сезонных респираторных заболеваний, в отношении формирования поствакцинального иммунитета и т.д. Известно, что LGG экспрессирует более 90 белков, которые участвуют в формировании биопленки, изменении проницаемости клеточной стенки и иммуномодуляции [14]. LGG подавляет индуцированную фактором некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B и снижает секрецию специфических хемокинов, индуцированных путем активации этого пути передачи сигнала, что приводит к нормальному осуществлению барьерной функции эпителиальных клеток кишечника через плотные межклеточные контакты [15].

**Lactobacillus rhamnosus GG при остром гастроэнтерите**

Острый гастроэнтерит продолжает оставаться одной из ведущих причин летальных исходов у детей

в возрасте младше 5 лет по всему миру, основными возбудителями являются *Rotavirus*, *Cryptosporidium spp.* и *Shigella spp.* При этом за последние 25 лет отмечается глобальное снижение частоты острой диареи за счет улучшения и распространения превентивных мер – доступности безопасной питьевой воды и детского питания, улучшения санитарных условий. Немалый вклад в снижение заболеваемости и частоты госпитализации внесло применение вакцин против ротавируса [16]. В 2014 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликовано руководство по ведению детей с острым гастроэнтеритом [17]. Это руководство является обновлением первого документа от 2008 г. Авторами был сделан вывод, что тактика ведения больных острым гастроэнтеритом требует нескольких простых медицинских действий [17]. Так, в частности, в документе подчеркивается отсутствие необходимости назначения антибактериальных препаратов за исключением некоторых клинических случаев и специфичных патогенов (уровень доказательности Va, D) [17]. Наиболее эффективным оказалось своевременное проведение регидратационной терапии в сочетании с введением определенных пробиотических штаммов: *Lactobacillus rhamnosus GG* (низкий уровень доказательства, строгая рекомендация) и *Saccharomyces boulardii* (низкий уровень доказательства, строгая рекомендация) [17].

Исследования по оценке эффективности применения *L. rhamnosus GG* у детей с острым гастроэнтеритом, инициированы с 1991 г. С того времени проведено множество таких РКИ, результатом которых в основном стало снижение длительности диареи и продолжительности пребывания больных в стационаре. Так, в крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Gualdini и соавт. (2000) [18] изучали влияние терапии LGG на течение острой среднетяжелой и тяжелой диареи любой этиологии у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет. В этом исследовании 147 детей с диареей



Рис. 2. Пили SpaCBA и молекулярные механизмы адгезии LGG [цит. по 9].  
Fig. 2. SpaCBA pili and the molecular mechanisms of adhesion LGG.



помимо стандартной регидратационной терапии получали LGG в дозе не менее  $10^{10}$  КОЕ/250 мл, тогда как 140 детей из группы сравнения получали регидратационную терапию и плацебо. Комбинированная терапия приводила к снижению длительности острой диареи:  $71,9 \pm 35,8$  ч в группе плацебо против  $58,3 \pm 27,6$  ч в группе LGG ( $p=0,03$ ). В группе плацебо длительность диареи составляла более 1 нед у 10,7% детей, тогда как в группе LGG – лишь у 2,7% ( $p<0,01$ ) [18].

Накопленные данные о применении *L. rhamnosus GG* в составе терапии острого гастроэнтерита были объединены в систематические обзоры и метаанализы. В 2002 г. был опубликован метаанализ РКИ, в которых изучалось применение пробиотиков в дополнение к стандартной регидратационной терапии при острой диареи у детей [19]. В исследованиях изучено действие следующих пробиотических штаммов: *L. rhamnosus GG* (9 исследований); *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus delbrückii*, *Lactobacillus reuteri*, *S. boulardii* и *Streptococcus thermophilus*. В большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности заболевания на 0,6–1,0 дня, в то время как в 3 исследованиях наблюдалось сокращение продолжительности диареи на 1,5–3 дня. Следует отметить, что при применении *L. rhamnosus GG* наблюдалось наибольшее сокращение продолжительности диареи – на 1,1 дня [19]. В более поздних обзорах были сделаны сходные выводы относительно сокращения длительности диареи, подчеркнувшие эффективность использования лишь некоторых пробиотических штаммов (*S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri* DSM 17938) в лечении, но не предотвращении острого гастроэнтерита [20, 21].

В недавно завершеном в США крупнейшем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании D. Schnadower и соавт. (2018) [22] показали отсутствие положительного влияния *L. rhamnosus GG* на длительность диареи у детей, получивших 5-дневный курс пробиотика. Исследование завершили 943 ребенка из 971 в возрасте от 3 мес до 4 лет, получивших *L. rhamnosus GG* в дозе  $1 \cdot 10^{10}$  КОЕ 2 раза в день или плацебо, с последовавшей оценкой исходов в течение лечения, через 14 дней и 1 мес после рандомизации. Не было получено различий в исходах, включавших длительность диареи (в среднем составляла 49,7 ч в группе *L. rhamnosus GG* и 50,9 ч в группе плацебо;  $p=0,26$ ) или длительности нетрудоспособности (в среднем 2 дня в обеих группах;  $p=0,67$ ) [22].

С учетом новых исследований Н. Szajewska и соавт. (2019) [23] обновили данные систематического обзора с метаанализом от 2013 г. (обновление результатов исследований от 2007 г.). В обзор включили 18 РКИ, относящихся к данной теме, с общим участием 4208 детей. По сравнению с действием плацебо или препарата сравнения применение *L. rhamnosus GG* было

связано с уменьшением продолжительности диареи (15 РКИ;  $n=3820$ ; среднее различие – 0,85 дня, 95% доверительный интервал – ДИ от –1,15 до –0,56), с укорочением периода пребывания больных в стационаре, но не с уменьшением объема стула. Наибольшая эффективность *L. rhamnosus GG* была показана при ежедневном использовании в дозе  $\geq 10^{10}$  КОЕ [23]. Кроме того, авторы отметили ранее зарегистрированную в систематических обзорах большую эффективность *L. rhamnosus GG* при остром гастроэнтерите в европейских странах по сравнению с неевропейскими [23].

В настоящее время членами Кокрановского сотрудничества готовится обновление метаанализа от 2010 г., посвященного применению пробиотиков в терапии острой инфекционной диареи; среди исследований, включенных в обзор, в 13 РКИ назначался штамм *L. rhamnosus GG* [24]. В целом был сделан вывод о безопасности применения пробиотиков у данной группы пациентов, а также о положительном влиянии на продолжительность диареи (среднее различие 24,76 ч; 95% ДИ от 15,9 до 33,6 ч;  $n=4555$ ; 35 РКИ); диарею, продолжающуюся более 4 дней (отношение рисков 0,41; 95% ДИ от 0,32 до 0,53;  $n=2853$ ; 29 РКИ) и частоту стула на 2-й день (среднее различие 0,80; 95% ДИ от 0,45 до 1,14;  $n=2751$ ; 20 РКИ) [24].

Подводя итоги исследований, посвященных возможности добавления к терапии острой диареи пробиотиков, содержащих штамм *L. rhamnosus GG*, можно сделать вывод, что использование данного пробиотика оправдано и целесообразно, особенно в странах Европы. В то же время необходимы исследования, посвященные дозозависимым эффектам пробиотиков, а также их возможному сочетанию с другими видами пробиотических штаммов [20, 21, 23].

#### ***Lactobacillus rhamnosus GG* для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированных диарей**

Диарея, возникшая на фоне приема антибиотиков, носит название антибиотик-ассоциированной диареи. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) критерием диагноза антибиотик-ассоциированной диареи является появление 3 эпизодов и более неоформленного стула в течение 24 ч, возникших на фоне приема антибактериальных препаратов и вплоть до 8-недельного периода после их отмены [25]. Распространенность заболевания, по данным различных исследований, колеблется от 4,3 до 80% в детской популяции, медиана заболеваемости составляет 22% [26]. Такой разброс в оценке заболеваемости происходит из-за того, что частота развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей в значительной степени определяется возрастом ребенка, а также группой применяемого антибактериального препарата. В этиологической структуре антибиотик-ассоциированной

диареи у детей преобладает инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, в некоторых исследованиях также была показана значительная доля вирусной этиологии. Кроме того, следует помнить о неинфекционной этиологии антибиотик-ассоциированной диареи [27]. Однако именно с инфекцией *C. difficile* ассоциировано развитие наиболее тяжелых случаев, вплоть до угрожающего жизни псевдомембранозного колита [28]. До 70-х годов XX века *C. difficile* считался редким, но нормальным представителем кишечной микрофлоры. Однако в эпоху антибиотиков роль этого микроорганизма в патогенезе, частоте и тяжести заболеваний толстой кишки резко возросла [29].

Учитывая патогенез антибиотик-ассоциированной диареи, заключающийся в нарушении баланса между нормальной и условно-патогенной флорой комменсальной микробиоты кишечника, применение пробиотиков в лечении и профилактике данной нозологии давно является объектом РКИ [30]. Наиболее широко применялись бактериальные штаммы *L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, и дрожжи *S. boulardii*. В большинстве РКИ показано четкое преимущество применения пробиотиков по сравнению с плацебо в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи, причем наибольшую эффективность продемонстрировали штаммы LGG и *S. boulardii* [31].

В систематическом обзоре 2005 г. оценивали эффективность *L. rhamnosus GG* в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. Было включено 6 плацебо-контролируемых РКИ. В 4 из 6 исследований показано, что добавление LGG по сравнению с плацебо значительно снизило риск заболевания у пациентов, получающих антибиотикотерапию [32]. По данным метаанализа 2006 г., посвященного оценке роли различных пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей, использование *L. rhamnosus GG* снижает риск развития диареи на 71% [33]. В том же году в метаанализе, включившем 25 РКИ ( $n=2810$ ), L. McFarland и соавт. также показали эффективность *L. rhamnosus GG* в отношении снижения частоты диареи (относительный риск – ОР 0,31; 95% ДИ от 0,13 до 0,72;  $p=0,006$ ) [34].

В рамках систематического обзора от 2015 г. было проанализировано 12 РКИ с участием 1499 пациентов (как взрослых, так и детей) [35]. Применение LGG у пациентов, получавших лечение антибиотиками, позволило снизить риск развития антибиотик-ассоциированной диареи по сравнению с плацебо или отсутствием дополнительного лечения с 22,4% до 12,3% (11 РКИ;  $n=1308$ ; ОР 0,49; 95% ДИ от 0,29 до 0,83). При раздельном анализе данных, полученных у детей и у взрослых, оказалось, что различия между пробиотиком и плацебо были достоверными лишь у детей – риск снижался с 23 до 9,6% (5 РКИ;  $n=455$ ; ОР 0,48; 95% ДИ от 0,26 до 0,89). Положительный эффект от назначения пробиотика выяв-

лялся независимо от причины, по которой назначали пробиотик, в том числе и при эрадикации *H. pylori* [35]. Кроме того, положительный эффект применения *L. rhamnosus GG* для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи был подтвержден в ряде последующих метаанализов, объединяющих РКИ детской популяции [36, 37]. В одном из них получены предварительные данные возможного дозозависимого эффекта *L. rhamnosus GG* [37].

Согласно заключению от 2016 г. рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), при наличии у пациентов факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, а именно:

- эпизод диареи на фоне предшествующего приема антибиотиков;
- применение определенного класса антимикробных препаратов;
- длительность антимикробной терапии;
- госпитализация и др. эксперты рекомендуют применять *L. rhamnosus* (средний уровень доказательства, строгая рекомендация) и *S. boulardii* (средний уровень доказательства, строгая рекомендация). По другим пробиотическим штаммам в настоящее время полностью согласованное мнение специалистов отсутствует [38].

В новом Кокрановском обзоре, опубликованном в 2019 г., объединены данные 33 РКИ с участием 6352 детей. Эксперты установили, что распространенность антибиотик-ассоциированной диареи при приеме пробиотика была ниже и составила 8% (у 259 из 3232 детей) по сравнению с 19% (у 598 из 3120) в контрольной группе, демонстрируя умеренное снижение распространенности. Среди различных исследованных пробиотиков наиболее эффективными для профилактики диареи у детей, получающих антибиотики, являются *L. rhamnosus* или *S. boulardii* в количестве от 5 до 40 млрд КОЕ/сут [39].

Таким образом, данные большого числа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, полученные на большой выборке детского населения, позволяют рекомендовать пробиотический штамм *L. rhamnosus GG* для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей. В заключение следует напомнить о важной работе, опубликованной еще в 2003 г. и посвященной факторам риска развития этого заболевания у детей [40]. Заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареи была значительно выше у детей младше 2 лет (61 из 336, или 18%), чем у детей старше 2 лет (10 из 314, или 3%;  $p<0,001$ ). В группе детей старше 2 лет наиболее высокая заболеваемость наблюдалась у самых младших (от 2 до 7 лет; 9 из 253, или 4%), чем у старших (>7 лет; 1 из 61, или 2%), но разница не была значительной. Скорость развития антибиотик-ассоциированной диареи значительно отличалась ( $p=0,012$ ) в зависимости от группы назначаемого антибактериаль-

ного препарата [40]. Подобные эпидемиологические исследования в сочетании с приведенными выше данными метаанализов и РКИ определяют группы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, у которых назначение пробиотиков может быть рассмотрено в первую очередь.

### ***Lactobacillus rhamnosus* GG для профилактики нозокомиальной диареи**

Инфекции, развивающиеся после 48 ч от госпитализации, обычно считаются нозокомиальными. У детей наиболее частой нозокомиальной инфекцией является гастроэнтерит, чаще всего ротавирусной этиологии [41].

В 2011 г. Н. Szajewska и соавт. [42] опубликовали метаанализ, в котором проанализировали данные 3 РКИ о применении *L. rhamnosus* GG у детей с нозокомиальной диареей. В метаанализ были включены в общей сложности 1092 ребенка. По сравнению с плацебо назначение LGG в период пребывания в стационаре было связано со статистически значимым снижением частоты диареи (2 РКИ;  $n=823$ ; ОР 0,37; 95% ДИ от 0,23 до 0,59) и симптоматического ротавирусного гастроэнтерита (3 РКИ;  $n=1043$ ; ОР 0,49; 95% ДИ от 0,28 до 0,86). Не было выявлено существенной

разницы между группами LGG и контрольными группами по частоте выявления бессимптомной ротавирусной инфекции, длительности пребывания больных в стационаре и длительности диареи [42].

### ***Lactobacillus rhamnosus* GG при терапии персистирующей диареи**

Для оценки эффективности добавления LGG к терапии персистирующей диареи было проведено единственное РКИ [43]. ВОЗ определяет персистирующую диарею как заболевание доказанной или предполагаемой инфекционной этиологии, которое продолжается 14 дней и более [44]. В исследование были включены 235 пациентов, рандомизированных на 2 группы: 117 получивших LGG и 118 контрольной группы. Продолжительность диареи в группе детей, получивших пробиотик, была значительно меньше, чем в контрольной группе (5,3 и 9,2 дня соответственно) [43].

### ***Lactobacillus rhamnosus* GG для профилактики и лечения некротизирующего энтероколита новорожденных**

Некротизирующий энтероколит – наиболее распространенная причина смерти (между 2-й и 8-й

Таблица. *Lactobacillus rhamnosus* GG: применение у недоношенных детей

Table. *Lactobacillus rhamnosus* GG: use in preterm infants

Исследование, год	Популяция, дизайн исследования	Вмешательство	Результат
С. Dani и соавт., 2002 г. [48]	Многоцентровое двойное слепое проспективное РКИ ( $n=295/290$ детей в группе LGG/плацебо)	LGG $6 \cdot 10^9$ КОЕ/сут в течение 7 дней с первого кормления. Вскармливание адаптированной молочной смесью/донорским молоком/грудное вскармливание	Частота некротизирующего энтероколита меньше в группе пробиотика, различия незначимы 1,4%, $n=4$ против 2,8%, $n=8$ (ОР 0,49; 95% ДИ от 0,15 до 1,61)
D. Chrzanowska-Liszewska и соавт., 2011 г. [49]	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ( $n=21/26$ детей в группе LGG/ плацебо) Образцы стула на 7, 21 и 42-й дни жизни	LGG $6 \cdot 10^9$ КОЕ/сут. Вскармливание адаптированной молочной смесью	Быстрый рост лактобацилл в группе пробиотика на 7-й день ( $p=0,014$ ) и 21-й день ( $p=0,024$ ), как и количество <i>Enterobacteriaceae</i> во все дни исследования ( $p=0,004$ ; $p=0,000$ ; $p=0,000$ ) и <i>Enterococcus spp.</i> на 21-й день ( $p=0,000$ ).
A. Kane и соавт., 2008–2016 гг. [50]	Ретроспективное обсервационное когортное исследование ( $n=175/465$ детей в группе LGG/без LGG, у 78 развился НЭК)	LGG 2,5 до $5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут	Добавка LGG была связана с более высоким риском некротического энтероколита (ОР 2,10; 95% ДИ от 1,25 до 3,54; $p=0,005$ )
S. Patel и соавт., 2017 г. [51]	Ретроспективное когортное исследование частоты возникновения НЭК $\geq$ II стадии до и после ( $n=144$ ) внедрения пробиотика у недоношенных детей <35 нед	LGG $2,5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут	Значительно более низкая частота возникновения НЭК $\geq$ стадии II после внедрения пробиотика (17,4% против 9,0%, стандартизованное отношение шансов 0,19; 95% ДИ от 0,05 до 0,71; $p=0,013$ )

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; НЭК – некротизирующий энтероколит.



неделями жизни) новорожденных, родившихся с экстремально низкой массой тела. Заболевание характерно для недоношенных, при этом в большинстве случаев развивается у детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г), хотя от 5 до 25% случаев приходится на доношенных новорожденных. Патогенез некротизирующего энтероколита связан с возникновением ишемии кишечника; среди факторов риска в том числе указывается предшествующее нарушение кишечного микробиома с увеличением количества микроорганизмов семейств *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae* и *Pseudomonadaceae* [45]. Исследования, изучающие превентивные возможности пробиотиков в отношении некротизирующего энтероколита, проводятся достаточно давно. В Кокрановском метаанализе 24 РКИ прием энтеральных пробиотиков значительно снижал частоту развития тяжелой (стадия II или более) формы заболевания (типичный ОР 0,43; 95% ДИ от 0,33 до 0,56; 20 исследований; 5529 детей) и смертность (типичный ОР 0,65; 95% ДИ от 0,52 до 0,81; 17 исследований; 5112 младенцев) [46]. При этом положительный эффект зафиксирован в исследованиях пробиотиков, содержащих либо только лактобациллы, либо лактобациллы в комбинации с бифидобактериями [46]. Сходные результаты опубликованы в более позднем метаанализе [47] и обзоре [31], причем в последних авторы указывают на необходимость штамм-специфичного обоснования назначения пробиотика. Данные о некоторых исследованиях *L. rhamnosus GG* в профилактике некротизирующего энтероколита представлены в таблице.

Таким образом, данные исследований и метаанализов об эффективности применения пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* у недоношенных детей с целью профилактики некротизирующего энтероколита противоречивы, вероятно, из-за неадекватности размеров выборки или отсутствия учета штаммоспецифичности в некоторых метаанализах [31].

#### ***Lactobacillus rhamnosus GG* для терапии инфекции *Helicobacter pylori***

В ряде исследований при добавлении *L. rhamnosus GG* отмечались положительные эффекты в виде ускорения эрадикации *H. pylori*, а также снижения частоты ассоциированной с терапией диареи [52]. В единственном РКИ у детей применялся штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* в добавлении к стандартной тройной эрадикационной схеме терапии. При этом не было зафиксировано различий по скорости эрадикации *H. pylori*, а также частоте возникновения побочных эффектов [53]. Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи в группе LGG казалась более низкой, однако различий были статистически незначимыми (6 и 20% соответственно; ОР 0,3; 95% ДИ от 0,07 до 1,2) [53].

#### ***Lactobacillus rhamnosus GG* в профилактике младенческих колик**

Младенческие колики определены как эпизоды болезненного плача и беспокойства ребенка, которые занимают не менее 3 ч в день и возникают внезапно не реже 3 раз в неделю, вне зависимости от внешних провоцирующих причин. Частота возникновения младенческих колик достаточно высока, что может стать большой проблемой для ребенка и его семьи [54].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 30 детей первых 6 нед жизни с младенческими коликами [55]. В течение 4 нед группа детей получала плацебо, другая группа LGG в дозе  $4,5 \cdot 10^9$  КОЕ/сут. Оценку продолжительности дневного плача проводили на основе дневников и отчетов родителей. При анализе дневников не было достоверных различий по продолжительности дневного плача между группами: в конце периода наблюдения она составляла 173 мин в группе пробиотика и 174 мин в группе плацебо ( $p=0,99$ ) [55]. Второе исследование было основано на вторичном анализе данных из предшествующего испытания, в котором проводилось раннее добавление LGG в течение первых 6 мес жизни у 184 детей. Никаких различий между группами детей по частоте возникновения кишечных колик выявлено не было [56].

#### ***Lactobacillus rhamnosus GG* у детей с синдромом раздраженного кишечника и функциональной абдоминальной болью**

Среди детей во всем мире функциональная абдоминальная боль имеет одинаковую распространенность и колеблется в пределах 10–12%, составляя от 6 до 14% для синдрома раздраженного кишечника [57]. В настоящее время нет четкого понимания патогенеза данных состояний. Среди многих других факторов рассматривается нарушение состава кишечной микробиоты, что было подтверждено рядом работ [58]. В метаанализе А. Horvath и соавт. (2011) [59] объединены 3 РКИ, в которых LGG использовали в качестве терапии синдрома раздраженного кишечника ( $n=290$ ; ОР 1,31, 95% ДИ от 1,08 до 1,59; NNT\* 7, 95% ДИ от 4 до 22) и функциональной абдоминальной боли ( $n=167$ ; ОР 1,70, 95% ДИ от 1,27 до 2,27; NNT 4, 95% ДИ от 3 до 8). Использование *L. rhamnosus GG* умеренно повышало эффективность лечения, особенно у детей с синдромом раздраженного кишечника. Применение *L. rhamnosus GG* в составе терапии этого заболевания также предлагается в некоторых действующих алгоритмах [57].

\* Numer needet to treat – число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного.

**Lactobacillus rhamnosus GG при некоторых других заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Обзоры и исследования, посвященные применению пробиотиков при лечении и профилактике некоторых других функциональных желудочно-кишечных расстройств, показали лучший эффект других пробиотических штаммов по сравнению с LGG [31, 60]. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника и язвенным колитом не проводилось достаточного количества исследований с использованием LGG, поэтому в настоящее время нет четких рекомендаций в отношении добавления этого пробиотика с целью достижения ремиссии.

**Заключение**

Применение *Lactobacillus rhamnosus* GG в лечении и профилактике патологии желудочно-кишечного тракта у детей оправдано его иммунологическими и антимикробными свойствами. В отношении некоторых заболеваний — острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи — за время исследования накоплена внушительная база данных, подтверждающая эффективность пробиотика как в лечении, так и при профилактическом назначении. В отношении же других нозологий на настоящий момент не проведено достаточного количества исследований, позволяющих прийти к единому мнению. Тем не менее существуют и положительные резуль-

таты исследований *L. rhamnosus* GG в профилактике некротизирующего энтероколита, синдрома раздраженного кишечника. Однако это не позволяет рекомендовать регулярное применение пробиотиков в составе терапии этих заболеваний. В представленных работах не описаны побочные эффекты терапии с применением *L. rhamnosus* GG, поэтому дальнейшее проведение РКИ возможно и необходимо для формирования единого мнения по включению пробиотиков в клинические рекомендации.

В России представлен пробиотик Аципол Малыш («SINCROFARM S.L.», Испания), который содержит комбинацию лактобактерий *L. rhamnosus* ATCC 53103 в дозе  $1 \cdot 10^9$  КОЕ и бифидобактерий *B. longum* СЕСТ 7894 в дозе  $5 \cdot 10^8$  КОЕ, которая использовалась в некоторых из описанных выше исследований. Состав Аципол Малыш (БАД в каплях для новорожденных, представлен на российском рынке) отличается максимальным содержанием (1,5 млрд КОЕ) бактерий среди пробиотиков. Разрешение к применению у детей с первых дней жизни позволяет с рождения назначать штамм *L. rhamnosus* GG в целях профилактики и лечения заболеваний, для которых доказана его эффективность. Форма выпуска в виде капель со специальной насадкой-дозатором делает удобным применение у младенцев, а отсутствие в составе лактозы дает возможность применения у детей, страдающих различными формами лактазной недостаточности.

**ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

1. Jandhyala S.M. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8787. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
2. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017; 279(1): 70–89. DOI: 10.1111/imr.12567
3. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab J of Gastroenterol* 2009; 10(1): 33–42.
4. Doron S., Snyderman D.R., Gorbach S.L. *Lactobacillus* GG: Bacteriology and Clinical Applications. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34(3): 483–498. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.05.011
5. <https://patents.google.com/patent/US4839281A/de>
6. <http://www.lactogg.com.cn/company.asp?fid=22&index=5>
7. Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M., Barakat S., Gualtieri L., Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1992; 37 (1): 121–128. DOI: 10.1007/bf01308354
8. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 1–41. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001170
9. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact* 2014; 13(Suppl 1): 7. DOI: 10.1186/1475-2859-13-s1-s7
10. Vélez M.P., Petrova M.I., Lebeer S., Verhoeven T.L.A., Claes I., Lambrichts I., De Keersmaecker S.C.J. Characterization of MabA, a modulator of *Lactobacillus rhamnosus* GG adhesion and biofilm formation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59(3): 386–398. DOI: 10.1111/j.1574-695x.2010.00680.x
11. Lu R., Fasano S., Madayiputhiya N., Morin N.P., Nataro J., Fasano A. Isolation, Identification, and Characterization of Small Bioactive Peptides From *Lactobacillus* GG Conditional Media That Exert Both Anti-Gram-negative and Gram-positive Bactericidal Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49(1): 23–30. DOI: 10.1097/mpg.0b013e-3181924d1e
12. Wang Y., Liu L., Moore D.J., Shen X., Peek R.M., Acra S.A., et al. A LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 373–384. DOI: 10.1038/mi.2016.57
13. Li N., Russell W.M., Douglas-Escobar M., Hauser N., Lopez M., Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res* 2009; 66(2): 203–207. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f
14. Savijoki K., Lietze'n N., Kankainen M., Alatossava T., Koskenniemi K., Varmanen P., Nyman T.A. Comparative Proteome Cataloging of *Lactobacillus rhamnosus* Strains GG and Lc705. *J Proteome Res* 2011; 10 (8): 3460–3473. DOI: 10.1021/pr2000896
15. Donato K.A., Gareau M.G., Wang Y.J.J., Sherman P.M. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon- and tumour necrosis factor-induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiol* 2010; 156(11): 3288–3297. DOI: 10.1099/mic.0.040139-0



16. <https://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/ru/> Актуальна на 20.12.19.
17. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132–152.
18. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A., Dias J.A., Casali L.G., Hoekstra H. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54–60.
19. Huang J., Bousvaros A., Lee J., Diaz A., Davidson E.J. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47(11): 2625–2634.
20. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(Suppl. 1): 37–45. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000349
21. Vandenas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30(1): 49–53. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.002
22. Schnadower D., Tarr P.I., Casper T.C., Gorelick M.H., Dean J.M., O'Connell K.J. et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018; 379: 2002–2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1802598
23. Szajewska H., Kolodziej M., Gieruszczak-Bialek D., Skórka A., Ruszczyński M., Shamir R. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1376–1384. DOI: 10.1111/apt.15267
24. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
25. World Health Organization. WHO definition of diarrhea. Accessed on November 13, 2015. Available from: <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en>
26. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol* 2016; 22(11): 3078. DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3078
27. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? Медицинский совет 2017; 19: 126–133. [Zakharova I.N., Bereznaya I.V., Sugyan N.G. Antibiotic-associated diarrhea in children: what is new? *Meditsinskii sovet* 2017; 19: 126–133 (in Russ.)]
28. Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 28: 2177–2184.
29. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A. et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(7): 1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
30. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135(5): 564–568.
31. Perceval C., Szajewska H., Indrio F., Weizman Z., Vandenas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health* 2019; S2352–4642(19): 30182–30188. DOI: 10.1016/s2352-4642(19)30182-8
32. Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51–56.
33. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175(4): 377–383.
34. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 812–822.
35. Szajewska H., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(10): 1149–1157. DOI: 10.1111/apt.13404
36. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
37. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhuis R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2017; 6(4). pii: E21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021
38. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081
39. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
40. Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22–26.
41. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(Suppl. 2): 81–122. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16
42. Szajewska H., Wanke M., Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(9): 1079–1087. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x
43. Basu S., Chatterjee M., Ganguly S., Chandra P.K. Effect of lactobacillus rhamnosus GG in persistent diarrhea in Indian children. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(8): 756–760. DOI: 10.1097/01.mcg.0000248009.47526.ea
44. Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO Meeting. *Bull World Health Organization* 1988; 66(6): 709–717.
45. Fundora J.B., Guha P., Shores D.R., Pammi M., Maheshwari A. Intestinal dysbiosis and necrotizing enterocolitis: assessment for causality using Bradford Hill criteria. *Pediatr Res* 2019. DOI: 10.1038/s41390-019-0482-9
46. Alfaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 4. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4
47. Van den Akker C.H.P., van Goudoever J.B., Szajewska H., Embleton N.D., Hojsak I., Reid D., Shamir R. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(1): 103–122. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001897.
48. Dani C., Biadaioli R., Bertini G., Martelli E., Rubattel F.F. Probiotics Feeding in Prevention of Urinary Tract Infection, Bacterial Sepsis and Necrotizing Enterocolitis

- in Preterm Infants. *Neonatal* 2002; 82(2): 103–108. DOI: 10.1159/000063096
49. *Chrzanowska-Liszewska D., Seliga-Siwecka J., Kornacka M.K.* The effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented enteral feeding on the microbiotic flora of preterm infants—double blinded randomized control trial. *Early Hum Dev* 2012; 88(1): 57–60. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.002
50. *Kane A.F., Bhatia A.D., Denning P.W., Shane A.L., Patel R.M.* Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatrics* 2018; 195: 73–79. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.055
51. *Patel S., Chaudhari M., Kadam S., Rao S., Patole S.* Standardized feeding and probiotic supplementation for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants in a resource limited set up. *Eur J Clin Nutr* 2017; 72(2): 281–287. DOI: 10.1038/s41430-017-0040-7
52. *Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y.* Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 7–16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z
53. *Szajewska H., Albrecht P., Topczewska-Cabanek A.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *lactobacillus* GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 431–436. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318182e716
54. *Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S.* Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol* 2016; 150: 1443. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
55. *Partty A., Lehtonen L., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E.* Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2015; 78(4): 470–475. DOI: 10.1038/pr.2015.127
56. *Cabana M.D., McKean M., Beck A.L., Flaherman V.* Pilot analysis of early LGG for infant colic prevention. *JPGN* 2019; 68: 17–19. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002113
57. *Korterink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A.* Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(3): 159–171. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.21
58. *Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T.* Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49(4): 331–337. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.142
59. *Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H.* Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(12): 1302–1310. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x
60. *Hojsak I.* Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1125: 121–137. DOI: 10.1007/5584\_2018\_321

Поступила: 16.09.19

Received on: 2019.09.16

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.