

## Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины

*Л.Н. Мазанкова, О.В. Рыбальченко, Е.А. Корниенко, С.Г. Перловская*

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва; Санкт-Петербургский государственный университет; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им.Г.Н. Сперанского», Москва

## Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine

*L.N. Mazankova, O.V. Rybalchenko, E.A. Kornienko, S.G. Perlovskaya*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; Saint Petersburg State University; Saint Petersburg State Pediatric Medical University; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

Представлены современные данные о проблеме изучения микробиоты кишечника, дана классификация представителей микрофлоры кишечника, описаны ее позитивные и негативные функции. С клинических позиций описаны показания к назначению препаратов – пробиотиков при разных заболеваниях с позиций доказательной медицины в возрастном аспекте у детей. Особое внимание уделено побочным эффектам и противопоказаниям к применению пробиотиков у детей.

*Ключевые слова:* дети, микробиота, пробиотики, лечение, профилактика.

The paper gives an update on the problem of studying the gut microbiota and a classification of the representatives of the intestinal microflora and describes its positive and negative functions. The authors depict indications for the use of drugs, such as probiotics, to treat different childhood diseases from the clinical standpoint of evidence-based medicine in the age aspect. Particular attention is given to the side effects of probiotics and to contraindications to their use in children.

*Key words:* children, microbiota, probiotics, treatment, prevention.

*Посвящается выдающемуся микробиологу  
д.м.н., проф. Виктору Михайловичу Бондаренко*

«...Мнение о вреде микробов настолько распространено в публике, что малосведущий в этом вопросе читатель, вероятно, будет удивлен, что ему предлагают поглощать микробы в большом количестве. Между тем это мнение совершенно ошибочно: существует и много полезных микробов».

(«Этюды оптимизма». Мечников И.И., 1907).

**В** последнее десятилетие отмечают повышенную активность исследователей всего мира в изучении микробиоты человеческого организма. Успехи медицинской микроэкологии связаны с развитием современных молекулярно-генетических методов, разработкой новых научных направлений «ОМИК»-технологий в области исследования микробиоты человека: геномики, метаболомики,

транскриптомики, эпигеномики, протеомики, позволяющих идентифицировать гены человека, устанавливая их функции и выявляя метаболические, биохимические и иммунологические особенности симбиотических и антагонистических взаимоотношений между представителями микробиоты и организма-хозяина [1, 2].

Организм человека можно представить как «суперорганизм», в котором многочисленное сообщество эукариотических, прокариотических клеток, археобактерий и вирусов находится в сложнейших симбиотических и антагонистических взаимоотношениях. «Метагеном» этого суперорганизма состоит из генов собственно организма-хозяина и колонизирующих его генов микроорганизмов [3].

### Структура и состав микробиоты человека

В процессе накопления новых научных данных установлено, что общее количество клеток микробиоты, которая является совокупностью симбиотических микроорганизмов, населяющих различные биотопы открытых полостей организма человека и контролируемых системой глобальной регуляции Quorum sensing (коллективное поведение), насчи-

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:16–26*

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Рыбальченко Оксана Владимировна – д.б.н., проф. кафедры физиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7/9

Корниенко Елена Александровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, Бухарестская ул., д.134

Перловская Светлана Геннадьевна – врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им.Г.Н.Сперанского

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

тывает около 1 триллиона бактерий массой 2,5–3 кг. По результатам секвенирования генов 16S рРНК 395 филогенетически обособленных групп показано, что микробиота включает 17 семейств, 45 родов, 500 видов преимущественно анаэробных бактерий, в соотношении с аэробными микроорганизмами 1000:1. Общий геном микробиоты составляет 400 000 генов, в то время как геном человека включает около 25 000 генов [3].

Микробиота каждого биотопа, к примеру, желудочно-кишечного тракта имеет выраженный индивидуальный характер и существенные различия как на видовом, так и на штаммовом уровне. Доминантные виды бактерий различаются по частоте выявления: лишь 18 видов обнаруживаются у всех людей, 57 – у 90%, 75 – у 50%. Содержание бактерий (в КОЕ/г) и число видов у детей и взрослых также может значительно различаться [4].

К доминирующим представителям микробиоты кишечника, содержащимся в количестве  $10^9$  –  $10^{12}$  КОЕ/г и определяемых у 90–100% населения, относятся *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium* [5].

К субдоминирующим представителям желудочно-кишечного тракта, обнаруживаемым в количестве  $10^5$ – $10^8$  КОЕ/г, относятся *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Enterococcus*.

Минорная группа включает *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veilonella* ( $10^3$  –  $10^4$  КОЕ/г), а также метал- и сульфатредуцирующие бактерии в концентрации ниже  $10^3$  КОЕ/г.

### Выявление в составе микробиоты различных видов бифидобактерий

Среди доминирующей группы бифидобактерий наиболее известен и достаточно хорошо исследован с клинических позиций вид *B. bifidum*, который выявляют у здоровых лиц всех возрастных групп и считают основным представителем индигенной микробиоты. В период грудного вскармливания он является преобладающим и выделяется у 70% обследованных детей, причем у детей 4–6 лет – почти в 40% случаев, у взрослых – в 15–20% [6]. Вид *B. longum* также характерен для детей и взрослых, его выделяют у 40–60% детей первого года жизни, у 70–75% детей старшего возраста, у взрослых лиц среднего возраста и у пожилых людей – в 30% случаев. Вид *B. adolescentis* в большей степени свойствен взрослым людям и детям старшего возраста, эти бифидобактерии обнаруживают у них в 60–65% случаев. Также этот вид становится преобладающим у лиц пожилого возраста (у 85%). Виды и подвиды *B. infantis*, *B. breve* и *B. animalis* высевают преимущественно у детей грудного возраста [7]. Указанные виды бифидобактерий характерны для детей и взрослых независимо от их расовой принадлежности и геогра-

фического места проживания с небольшим разнообразием энтеротипов, зависящим от типа употребляемых пищевых продуктов.

### Выявление в составе микробиоты различных видов лактобактерий

Наряду с бифидобактериями, важная роль в поддержании симбиотических взаимоотношений между макроорганизмом и его микробиотой, а также в регуляции этих взаимоотношений принадлежит бактериям рода *Lactobacillus*, заселяющим организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Лактобактерии присутствуют в субдоминирующем количестве  $10^5$  –  $10^8$  КОЕ/г во всех отделах желудочно-кишечного тракта, начиная с ротовой полости и заканчивая толстой кишкой. Они являются доминирующей нормальной микробиотой влагалища, их высевают даже из грудного молока. В ротовой полости здоровых лиц обнаруживают, как правило, около 7 видов лактобактерий. В желудочном соке общее количество лактобактерий может достигать  $10^3$  КОЕ/г, в содержимом тощей кишки –  $10^4$  КОЕ/г, в подвздошной кишке – от  $10^2$  до  $10^{50}$  КОЕ/г, а в испражнениях – от  $10^6$  до  $10^{10}$  КОЕ/г в зависимости от возраста.

Сосуществование человека со столь значительным числом лактобактерий, бифидобактерий и других микроорганизмов не может быть индифферентным, оно предполагает развитие тесных взаимосвязей и интеграцию различных функций микробиоты в жизнеобеспечение организма [8].

### Функции микробиоты

Исследования последних лет показали, что микробиота при изменении условий существования и нарушении внутренних симбиотических связей может выполнять в организме человека как позитивные, так и негативные функции.

### Позитивные функции микробиоты

Наиболее важная позитивная роль микробиоты состоит в обеспечении колонизационной резистентности слизистых оболочек желудочно-кишечного, урогенитального и респираторного трактов. Не менее существенным является участие различных представителей микробиоты в тех или иных метаболических процессах, а также в иммуномодулирующем, антимуtagenном и антиканцерогенном воздействии. Отмечено участие микробиоты в регуляции роста эпителиоцитов, защите слизистых оболочек от повреждений, в формировании местной толерантности, что в конечном счете лежит в основе нормализации всех основных функций макроорганизма и объясняет дальнейшие пути становления здоровья организма в целом [7, 9–11]. К положительным функциям кишечной микробиоты в норме относится также создание микробиологического барьера, продукция

бактерицидных субстанций (бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот), ингибирующих размножение патогенных бактерий путем нейтрализации щелочных продуктов метаболизма и снижения рН среды содержимого кишечника [12].

Отмечено, что характер взаимоотношений между микробиотой и организмом ребенка с периода новорожденности определяет его рост, развитие и состояние здоровья в целом. Микробиота является индикатором факторов естественной резистентности и адаптивности иммунитета. Нарушение состава микробиоты, ее количественных и качественных параметров сопровождается снижением позитивных функций, что в конечном счете приводит к развитию патологических состояний, триггерно или непосредственно связанных с активацией условно-патогенных микроорганизмов дисбиотической микробиоты и дальнейшим развитием различных заболеваний [13].

### Негативные функции микробиоты

К механизмам реализации патогенного потенциала дисбиотической микробиоты можно отнести колонизацию слизистых оболочек с развитием гнойно-септических состояний, увеличение проницаемости клеточных мембран и гипоксию, которая приводит к повреждению тканей протеиназами вследствие стимуляции образования медиаторов воспаления условно-патогенными бактериями. Кроме того, отмечают повышенную сенсибилизацию организма условно-патогенными микроорганизмами с развитием аллергических реакций. Дисбиотическая микробиота при определенных условиях может стать источником антибиотико-ассоциированных инфекций, в том числе вызванных такими строго анаэробными бактериями, как *Clostridium difficile*. Активизация эндогенных инфекций может быть связана также с процессом формирования островов патогенности, приводящих к развитию лекарственной устойчивости условно-патогенных бактерий, ранее входящих в состав нормальной микробиоты [14].

С широтой распространения микроэкологических нарушений в желудочно-кишечном тракте связывают возрастание числа гастроэнтерологических заболеваний, включая гастриты, панкреатиты, холециститы и др., а также заболеваний респираторного тракта [15, 16]. Возникновение патологических состояний, связанных с микроэкологическими нарушениями, может быть обусловлено антимикробными препаратами, химио- и лучевой терапией, иммуносупрессорами и другими факторами, подавляющими рост и функциональную активность нормальной микробиоты.

В настоящее время практически не существует заболеваний, в патогенезе которых не играли бы важную роль количественные и качественные нарушения структуры микробиоты, что в значительной степени определяет изменение тактики современных подхо-

дов к лечению и профилактике как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Решение этой проблемы напрямую зависит от разработки и применения новых лекарственных средств, созданных на основе пробиотических микроорганизмов.

### Пробиотические бактерии

Пробиотические бактерии, входящие в состав пробиотиков, – живые микроорганизмы, при применении которых в адекватных количествах происходит восстановление структуры нормальной микробиоты с последующей стабилизацией всего организма в целом [17]. Пробиотические бактерии – представители нормальной микробиоты – при пероральном введении оказывают положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунологические функции макроорганизма, характер изменения которых зависит как от видовой и штаммовой принадлежности используемых микроорганизмов, так и от индивидуальных особенностей самого организма-хозяина.

### Пробиотики

Пробиотиками называют лекарственные препараты, содержащие пробиотические штаммы микроорганизмов, способные оказывать комплексное многоуровневое воздействие на организм человека, при этом сохраняющие свою жизнеспособность при прохождении через пищеварительный тракт. В качестве пробиотиков не используют убитые и генетически модифицированные микроорганизмы [18]. Пробиотические бактерии применяют с целью создания конкурентного, т.е. антагонистического воздействия на экзогенные патогенные бактерии и условно-патогенную микробиоту для обеспечения иммуномодулирующего эффекта и усиления защитных барьерных свойств слизистых оболочек в различных частях организма человека [12, 19].

В состав лекарственных препаратов пробиотиков должны входить штаммы пробиотических микроорганизмов с эффективностью, доказанной только в рандомизированных клинических исследованиях, что позволяет их включать в рекомендации по применению при различных заболеваниях. Для классификации пробиотиков используют соответствующую номенклатуру с учетом рода, вида и буквенно-цифрового обозначения штамма: например, *L. rhamnosus* GG (LGG) (табл. 1).

Чтобы микроорганизмы могли быть применены в качестве пробиотиков, они должны соответствовать ряду критериев и обладать указанными ниже свойствами:

- полная идентификация до рода, вида и штамма;
- жизнеспособность и стабильность в течение короткого времени в желудочно-кишечном тракте и устойчивость к желчным кислотам и пищеварительным ферментам;

- способность к прикреплению к поверхности слизистых оболочек и сохранению функциональных свойств в кишечнике в течение короткого времени;
- стабильность во время производственного процесса — выращивание, обработка, подготовка и хранение;
- высокий уровень жизнеспособности бактерий;
- клиническая эффективность в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в том числе специальные эффекты;
- отсутствие патогенных свойств, токсичности и генов резистентности к антимикробным препаратам.

Выбор пробиотических штаммов необходимо проводить в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение бифидобактерий *B. lactis* BB12 целесообразно для детей раннего возраста, а *B. longum* BB46 — для детей старшего возраста и взрослых, что обязательно необходимо учитывать в клинической практике. При назначении пробиотикотерапии необходимо осознавать, что важнейшим условием выбора бактериального штамма в качестве пробиотика является его безопасность.

#### Влияние пробиотиков на организм человека

Действие пробиотиков не сводится к их элементарному распространению в различных биотопах организма человека, в частности, в желудочно-кишечном тракте, как это зачастую представляют клиницисты. Влияние пробиотиков более сложно и многогранно, оно осуществляется одновременно на нескольких уровнях, наиболее важными из которых являются:

- конкуренция в полости кишечника с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами;
- повышение защитных и усиление барьерных свойств эпителия кишечника;
- проявление иммуномодулирующих свойств, воздействие на иммунную систему кишечника.

Действие пробиотиков осуществляется благодаря следующим механизмам:

- способность синтезировать бактерицидные вещества, например, белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород и т.д.);
- конкуренция за питательные вещества и факторы роста;

- снижение внутриполостного pH за счет молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот;
- предотвращение адгезии на поверхности эпителиоцитов и инвазии через слизистую оболочку кишечника патогенных микроорганизмов (колониальная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым анти-токсическим эффектом. Они способны к нейтрализации бактериальных цитотоксинов и энтеротоксинов энтеропатогенных и энтеротоксигенных штаммов эшерихий, клостридий и холерных вибрионов. В исследованиях показано снижение секреции натрия и воды, а также образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков [20]. S. Resta-Lenert и K. Barrett показали, что *L. acidophilus* и *S. thermophilus* не действуют на кишечную секрецию непосредственно, но снижают ее после стимуляции энтеротоксином [21]. Этот факт объясняет достаточно быстрое устранение диареи на фоне назначения пробиотиков при острых кишечных инфекциях. Наиболее сильное прямое антимикробное и анти-токсическое действие показано у микроорганизмов *S. boulardii*, *L. reuteri* и *L. rhamnosus* GG. Антитоксический эффект доказан у LGG по отношению к вирусам рода *Rotavirus* и бактериям *C. difficile* и *E. coli*; у *E. faecium* SF-68 к *C. difficile*, *E. coli*; у *S. thermophilus* к *E. coli*; у *L. reuteri* к *H. pylori* и *E. coli*. Прямое антимикробное и анти-токсическое действие пробиотиков позволяет успешно применять их в лечении инфекционной диареи, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [20].

Важнейшим свойством пробиотических бактерий является их способность к повышенной адгезии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием благодаря гликоконъюгированным рецепторам, обеспечивая тем самым колониционную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенных микроорганизмов. Максимальной способностью к адгезии отличаются пробиотические штаммы *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB12 [22]. Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности, при совместном применении LGG и BB12, что подтверждает наличие бактериального синергизма и оправдывает применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы

Таблица 1. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i>	<i>L. rhamnosus</i> LGG
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescentis</i>	BB46 BB12
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>	TH4
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>	SF68
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>	

пробиотиков при условии доказанной эффективности. На культуре колоноцитов Сасо-2 показано, что живые бактерии пробиотических штаммов адгезируются на эпителии и вызывают ряд положительных изменений [23]:

- укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия за счет повышенной экспрессии генов тропомиозина ТМ-5 и синтеза актина;
- усиленный синтез и фосфорилирование белков окклюдина в зоне межклеточных контактов;
- повышенный синтез муцина в результате стимуляции генов *MUC2*, *MUC3* и *MUC5*;
- стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста EGF;
- увеличение синтеза полиаминов – гормоноподобных веществ, усиливающих процессы регенерации эпителия.

Все перечисленные выше механизмы воздействия пробиотиков в конечном счете способствуют усилению барьерных свойств слизистой оболочки кишечника на уровне как самих клеток эпителия, так и муцинового слоя.

#### Взаимодействие пробиотиков с иммунной системой кишечника

Адгезия пробиотических бактерий к кишечному эпителию и их присутствие в составе биопленки в покрывающем поверхность эпителия слое слизи обеспечивает им взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и НК-клеток [22]. Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеинкиназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением *L. rhamnosus* GG при цитокин-индуцированном апоптозе [24]. Пробиотические бактерии распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [22]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микроорганизмом может происходить переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов.

Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобактерий *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei* и выделенные от младенцев штаммы бифидобактерий *B. lactis* BB12, *B. longum* способствуют формированию иммунной толерантности [25].

Пробиотики усиливают образование антител IgG, IgA и IgM В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациентов на фоне инфекции, а также после вакцинации [14, 26]. Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие

перспективы для их применения в различных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект пробиотиков может быть не только локальным, но и системным и сопровождаться снижением желудочно-кишечных, а также внекишечных проявлений воспаления [20].

Наиболее широко применяют пробиотики при острых и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта как с терапевтической, так и с профилактической целью. Профилактика острой инфекционной диареи основана на опыте использования пробиотиков для ее предотвращения. Анализ нескольких рандомизированных клинических исследований свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте некоторых пробиотических штаммов в составе молочных смесей: *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TN4 в профилактике острой инфекционной диареи [27]. Каких-либо побочных реакций или отрицательного воздействия молочных смесей, обогащенных пробиотиками, на рост и развитие здоровых детей не установлено. Степень рекомендаций для использования *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB12, *S. thermophilus* TN4, *L. reuteri* с целью профилактики острой инфекционной диареи у детей и взрослых – 1b.

Несколько опубликованных результатов исследований метаанализа эффективности пробиотиков при острой диарее убедительно показали их эффективность при лечении легкой и среднетяжелой форм вирусного гастроэнтерита. Применение пробиотиков снижало продолжительность диареи в среднем на одни сутки, однако эффект оказался штаммоспецифичным. Для каждого из пробиотических препаратов эффект должен оцениваться в отдельности, поскольку данные, полученные в результате исследования одного пробиотика, не могут быть экстраполированы на другой штамм. Недостаток доказательств в отношении эффективности некоторых пробиотических штаммов не означает отказ от дальнейших исследований и возможности их успешного применения в дальнейшем [28].

В 2005 г. R. Shamir и соавт. продемонстрировали снижение продолжительности острого гастроэнтерита с  $1,96 \pm 1,24$  до  $1,43 \pm 0,71$  дня ( $p=0,017$ ) при добавлении 109 КОЕ клеток *S. thermophilus*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов в сутки [29]. Также несколько исследований показали эффективность *L. rhamnosus* GG в отношении уменьшения продолжительности острой вирусной диареи и длительности госпитализации детей [30, 31]. А. Guarino и соавт. также продемонстрировали значительное снижение частоты выделения ротавируса после назначения пробиотиков [32]. Результаты исследования с применением штамма *L. rhamnosus* GG (1010 КОЕ/250 мл) вместе с регидратирующими растворами с участием 287 детей с острой диареей показали значительное уменьшение длительности диареи

приблизительно на 10% (средняя продолжительность 123 ч в группе плацебо по сравнению с 110 ч в экспериментальной группе) с улучшением ответа в ротавирусной группе [33].

В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по про- и пребиотикам (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2014; ESPGHAN) [34] в настоящее время только два штамма могут быть рекомендованы для лечения острой диареи у детей: *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* (табл.2).

Одним из самых крупных метаанализов, оценивающих эффективность применения пробиотиков в терапии диареи, является Кохрановский обзор 2010, 2013 г. [35, 36], согласно которому к пробиотикам с высоким позитивным уровнем рекомендаций

при инфекционных диареях, в том числе и антибиотико-ассоциированным диареям, относится *L. rhamnosus* GG. Действительно, *L. rhamnosus* GG в настоящее время один из наиболее детально исследованных в мире штаммов лактобактерий (более 400 публикаций, 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых экспериментов), что совершенно естественно вызывает повышенный интерес и доверие к нему клиницистов [37].

Пробиотические бактерии *L. reuteri* DSM 17 938 также включены в перечень рекомендуемых штаммов, но степень доказательности еще недостаточно высока и требует проведения дополнительных исследований. Несмотря на положительные результаты предварительных экспериментов, столь же низкая доказательная база получена при исследовании пробиотического штамма *L. acidophilus* LB.

Таблица 2. Пробиотики для лечения острого гастроэнтерита

Пробиотики для лечения ОГ			
Пробиотики с положительными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендаций	Доза
<i>Lactobacillus GG</i>	Низкое	Сильная	> 1010 КОЕ в день (как правило, 5–7 дней)
<i>S. boulardii</i>	Низкое	Сильная	250-750 мг/сут (обычно 5–7 дней)
<i>L. reuteri</i> DSM 17 938	Очень низкое	Слабая	От 108 до 4·108 (обычно 5–7 дней)
<i>L. acidophilus</i> LB (инактивированные нагреванием)	Очень низкое	Слабая	Мин. 5 доз по 1010 КОЕ > 48 ч; макс. 9 доз 1010 КОЕ в течение 4,5 дней
Пробиотики с отрицательными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендаций	Причина
<i>E. faecium</i> (SP68 деформации)	Низкое	Сильная	Вопросы безопасности (возможность получения ванкомицинорезистентных генов)
Пробиотики с недостаточностью доказательств для выяснения рекомендации			Качество доказательств
<u>Отсутствие данных</u> <i>B. lactis</i> BB12			Неприменимо
Методологические проблемы <i>E. coli</i> Nissle 1917			Очень низкое
<u>Отсутствует спецификация по штаммам</u> <i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>			Очень низкое Очень низкое Очень низкое
<u>Доступно только одно РКИ</u> <i>Bacillus clausii</i> (штаммы O/C84, N/R84, T84, SIN84) <i>B. lactis</i> BB12 и <i>S. thermophilus</i> TH4 <i>L. acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3 <i>L. helveticus</i> r0052 и <i>L. rhamnosus</i> R0011 <i>L. paracasei</i> штамм ST11 <i>L. delbrueckii var bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (штаммы LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 и LMG 17500)			Очень низкое Очень низкое Умеренное Очень низкое Умеренное Очень низкое
<u>Только одно РКИ доступно, нет идентификации штамма</u> <i>B. mesentericus</i> , <i>C. butyricum</i> <i>E. faecalis</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. longum</i> и <i>S. boulardii</i>			Очень низкое Очень низкое Умеренное

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

В Российской Федерации, согласно приказам Министерства здравоохранения № 869н от 08.11.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях легкой степени тяжести», № 799н от 09.11.2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести» и № 1265н от 20.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медикосанитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии средней степени тяжести» при лечении гастроэнтеритов инфекционной этиологии рекомендовано, наряду с регидратационной терапией, назначение пробиотических препаратов, содержащих следующие штаммы, подтвердившие свою эффективность и безопасность: *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *S. boulardii*, *B. longum* и *E. faecium*.

В клиническом исследовании, проведенном отечественными учеными, доказана эффективность применения при острых гастроэнтеритах у детей раннего возраста пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* [38]. У 65 больных, находящихся под наблюдением, отмечали достоверно более быстрое и стойкое купирование экзикола, диарейного синдрома и снижение сроков пребывания в стационаре. Пробиотический препарат, содержащий штаммы *E. faecium* SF68 и *B. longum* BB46, также демонстрировал эффективность в лечении острой диареи у детей при исследовании в группе 104 пациентов в возрасте от 1 мес до 9 лет [4]. Диарея прекращалась значительно раньше в группе, получавшей комбинацию указанных штаммов. Международное руководство по пробиотикам и пребиотикам, опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2011 г., подтвердило эффективность применения вышеупомянутых пробиотиков при лечении острой диареи у детей с высоким уровнем доказательности 2b, что позволяет включать их в рекомендации по лечению [39].

Степень доказательности рекомендаций для лечения острой инфекционной диареи представлена двумя группами:

1a – *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*;

2b – *E. faecium* SF68 и *B. longum* BB46; 2b – *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TH4.

Пробиотики успешно применяют в тактике ведения детей с антибиотико-ассоцированными диареями и *C. difficile*-инфекцией. Так, в 22 исследованиях показан положительный эффект от назначения пробиотиков при указанных состояниях. Согласно метаанализу, проведенному Н. Szajeweska и соавт. в 2006 г., пробиотики значительно снижали риск антибиотико-ассоцированной диареи у детей [40]. Анализ подгрупп детей, которым пробиотики на-

значали с профилактической целью, показал снижение риска диареи в основном на фоне применения *L. rhamnosus* GG (95% ДИ 0,15–0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07–0,6) или *B. lactis* и *S. thermophilus* (95% ДИ 0,3–0,95). Эти данные указывают на то, что у одного из 7 пациентов с диареей на фоне антибактериальной терапии ее профилактика окажется эффективной в случае назначения любого из этих пробиотиков.

В 16 исследованиях, доказывающих эффективность применения пробиотиков для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, представлены наблюдения за 3432 детьми в возрасте от 2 нед до 17 лет, получавшими антимикробные препараты совместно с пробиотиками *Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Saccharomyces boulardii*. Показано, что *L. rhamnosus* и *S. boulardii* в высоких дозах от 5 до 40 млрд КОЕ предотвращают развитие диареи в результате восстановления кишечной микрофлоры [41].

Метаанализ, проведенный L.V. McFarland, включал 21 рандомизированное клиническое исследование по профилактике *C. difficile*-инфекции с исследованием эффективности четырех пробиотиков [42]. В работе отмечено, что только два из четырех пробиотиков – *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG – имели достаточное количество испытаний для оценки профилактики *C. difficile*-инфекции, но ни по одному из них результаты не были статистически значимыми. По мнению автора, необходимо продолжить исследование по профилактике рецидивов *C. difficile*-инфекции, поскольку данную комбинацию пробиотических штаммов и противоклостридиальных антимикробных препаратов вполне можно считать эффективной для предотвращения рецидивов инфекции [42].

В Индии проведено рандомизированное клиническое исследование влияния *Lactobacillus* при персистирующих диареях у детей на фоне безлактозной диеты; отмечено более чем в 2 раза снижение длительности и частоты диареи у детей, получавших *L. rhamnosus* GG [43]. Также установлено, что *L. rhamnosus* GG обладают высокой эффективностью при лечении пациентов с *C. difficile*-инфекцией. [43, 44]. Эффективность *S. boulardii* доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях для профилактики диареи, вызванной *C. difficile* [44]. Степень рекомендаций для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи: 1a – *S. boulardii*; 1b – LGG; 1b – *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TH4.

При лечении гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, используют международные рекомендации (Маастрихт IV) и Российские рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*, основанные на результатах отечественных и зарубежных исследований. При этом предусматривают назначение пробиотиков на фоне стандартной эрадикационной терапии [45]. Степень доказательности рекомендаций

для эрадикации *H. pylori* в качестве адьювантной терапии на фоне стандартной схемы лечения составляет: 1b — *L. casei*, *B. longum* BB46 и *E. faecium* SF68, *S. thermophilus* и *L. bulgaricus*, *S. boulardii*, *L. reuteri*.

Применение пробиотиков при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта основано на данных метаанализа 19 рандомизированных клинических исследований. Результаты метаанализа, включавшего 1628 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, подтвердили эффективность приема пробиотиков при этом заболевании. Однако, учитывая разнообразие применявшихся пробиотиков, не представляется возможным сделать выводы о том, какие именно штаммы наиболее эффективны [46]. Для облегчения симптомов различной степени тяжести могут быть рекомендованы следующие сочетания пробиотиков:

- при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта: 1a — LGG; 1b — *L. reuteri*;
- при синдроме раздраженного кишечника: 2a — *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TH4.

Доказано, что применение пробиотиков при некротическом энтероколите значительно снижает риск развития его тяжелых форм и летального исхода. Степень рекомендаций для профилактики некротического энтероколита у новорожденных составляет: 1b — *B. bifidum*, *B. infantis* и *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* TH4; 2b — *L. reuteri*, что позволяет их использовать в неонатологии [47–51].

Пробиотики назначают также при различных аллергических заболеваниях и рецидивирующих инфекциях респираторного тракта, однако с позиции доказательной медицины их эффективность все еще научно не обоснована.

В целом, согласно международной системе безопасности микроорганизмов (Generally Recognized As Safe; GRAS), пробиотики признаны полностью безопасными, поскольку они достаточно хорошо переносятся человеческим организмом. Безопасным штаммом, имеющим статус GRAS, признаны бифидобактерии *B. lactis* BB12, они одобрены к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а также Датским агентством медицинских препаратов как натуральный продукт. Клетки стрептококков *S. thermophilus* TH4 также признаны FDA безопасным штаммом с присвоением статуса GRAS.

Под безопасностью в данном случае подразумевают:

- отсутствие патогенных свойств;
- фенотипическую и генотипическую стабильность;
- отсутствие плазмид для передачи генов антибиотикорезистентности другим микроорганизмам кишечника;
- отсутствие возможности повреждать и преодолевать слизистую оболочку, нарушая барьерные свойства кишечника;

- временный характер колонизации слизистой оболочки кишечника с сохранением способности к самоэлиминации.

Последний аспект исследовали при обнаружении в желудочно-кишечном тракте пробиотических микроорганизмов, входящих в состав препаратов, после завершения их приема. Длительность персистирования в кишечнике пробиотических бактерий составляла от 2 до 7 сут [52].

Таким образом, основной целью воздействия пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациентов, а выполнение необходимых функций с последующей самоэлиминацией. Однако в крайне редких случаях и в первую очередь у иммунокомпromетированных пациентов описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванные пробиотическими бактериями [53, 54]. Показано, что риск возникновения бактериемии при приеме лактобактерий составляет менее 1 случая на 1 млн [53]. Частота развития фунгемии в результате использования пробиотических дрожжевых грибов *S. boulardii* еще более низкая — 1 случай на 5,6 млн [54]. В единичных работах встречаются сообщения о развитии сепсиса, эндокардита и абсцесса печени, ассоциированных с лактобактериями при приеме *L. rhamnosus* GG, что объясняется иммуносупрессивным состоянием пациентов [55]. Кроме того, к группе риска относят больных детей со злокачественными новообразованиями, получающих глюкокортикостероиды, лучевую и химиотерапию. Дети, находящиеся в отделениях реанимации и получающие массивную антибиотикотерапию, также имеют противопоказания к назначению лакто- и сахаромитетосодержащих пробиотиков в связи с риском транслокации пробиотических штаммов. В научном издании университета Калифорнии Berkeley Wellness за 2014 г. содержатся предупреждения об опасности использования пробиотиков во время беременности, при иммунодефицитах, там же высказано мнение о недопустимости их назначения недоношенным детям [56].

Сообщение даже о редких случаях подобных осложнений подчеркивает необходимость осторожного применения пробиотиков у детей с иммунодефицитными состояниями, синдромом системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome; SIRS), аутоиммунными заболеваниями, а также на фоне приема глюкокортикостероидов. В случае повышения риска развития осложнений возможно назначение препаратов из инактивированных пробиотических бактерий, их отдельных активных компонентов или клеточных метаболитов.

В редких случаях при применении пробиотиков у детей возникают преходящие побочные явления в виде аллергических реакций. Наиболее часто повышенную чувствительность и индивидуальную непереносимость отмечают при приеме жидких и комбинированных форм пробиотиков, включающих помимо



клеток пробиотических бактерий, пребиотики, витамины, минеральные и прочие добавки.

Таким образом, к противопоказаниям по назначению пробиотиков, согласно инструкциям по их применению, относят их непереносимость или аллергические реакции на отдельные компоненты этих препаратов. К побочным эффектам таких лактозосодержащих пробиотиков, как, например, бифидумбактерин форте и пробифор, можно отнести обострение вторичной лактазной недостаточности.

При назначении пробиотиков необходимо учитывать, что не все пробиотические штаммы бактерий допустимо использовать для коррекции микробиоты детей, в аннотациях к препаратам даны подробные указания по применению пробиотических штаммов в соответствии с возрастом ребенка. Существует опасение, связанное с небезопасным введением пробиотических штаммов пациентам с высоким риском возникновения инфекции, особенно новорожденным, недоношенным и иммунокомпрометированным детям с фоновыми заболеваниями [57–60].

Противопоказанием к назначению некоторых пробиотиков, например, *S. boulardii*, является наличие у больных тяжелой инфекции и установка центрального катетера в подключичную вену (*v. subclavia*) в связи с риском развития микотической инфекции (фунгемии) в висцеральной и генерализованной формах.

В исследованиях последних лет появились доказательства повышенного риска летального исхода при назначении пробиотиков для профилактики инфекционных осложнений у больных с тяжелыми формами панкреатита [61]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении пациентам с тяжелым панкреатитом полипробиотического препарата, включающего *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* и *B. lactis*, показано значительное повышение летальных случаев и случаев развития ишемии кишечника в группах больных, получавших пробиотики (24 против 9,  $p=0,01$  и 9 про-

тив 0,  $p=0004$  соответственно). Сделан вывод о том, что при остром панкреатите применение указанного выше набора пробиотиков нецелесообразно и опасно в связи с развитием тяжелых осложнений [62]. При этом следует подчеркнуть, что ни в зарубежных, ни в отечественных источниках литературы нет сообщений о возникновении ассоциированного с бифидобактериями сепсиса, что свидетельствует о неспособности проявления патогенных свойств бактериями данного рода [63, 64].

Таким образом, несмотря на многочисленность существующих в настоящее время пробиотических штаммов, являющихся представителями нормальной микробиоты, и разработанных на их основе пробиотических препаратов, проблема их правильного назначения для профилактики и лечения заболеваний различного генеза сохраняет свою актуальность из-за низкой доказательной базы их применения в связи с незначительным числом официально проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В каждом конкретном случае заболевания, где требуется провести коррекцию состава микробиоценоза, рекомендуется назначение пробиотических препаратов, однако только тех, эффективность и безопасность которых доказана на основании результатов, полученных в рандомизированных клинических исследованиях с учетом данных метаанализа бактериальных культур, входящих в состав препаратов.

При назначении пробиотиков необходимо учитывать результаты научных и клинических исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, в процессе которых получены убедительные данные об эффективности выбранных для лечения штаммов пробиотических бактерий при строго определенных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы. Особо следует подчеркнуть, что использование пробиотиков в детском возрасте необходимо проводить с учетом надлежащих доз и соответствующих режимов приема препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Collins C.D., Purohit S., Podolsky R.H. et al. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 5: 258–267.
2. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий. *Журн микробиол* 2015; 2: 90–104. (Bondarenko V.M., Rybalchenko O.V. Analysis of prophylactic and therapeutic action of probiotic preparations from the standpoint of new scientific technologies. *Zh Mikrobiol* 2015; 2: 90–104.)
3. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 444: 287–293.
4. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека* 2012; 13: 77–87. (Bondarenko V.M. The rationale and tactics of destination in medical practice of different forms of probiotic preparations. *Farmateka* 2012; 13: 77–87).
5. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–484.
6. Nielsen D.S., Moller P.L., Rosenfeldt V. et al. Case study of the distribution of mucosa-associated Bifidobacterium species, Lactobacillus species, and other lactic acid bacteria in the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 12: 7545–7548.
7. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. *Тер архив* 2012; 2: 5–10. (Parfenov A.I., Bondarenko V.M. That gave us a century of experience of knowledge of symbiotic intestinal microflora. *Ter arkhiv* 2012; 2: 5–10).
8. Рыбальченко О.В. Электронно-микроскопическое исследование межклеточных взаимодействий микро-

- организмов при антагонистическом характере взаимоотношений. *Микробиология* 2006; 75: 4: 550–555. (Rybalchenko O.V. Electron microscopic study of intercellular interactions of microorganisms with antagonistic nature of the relationship. *Mikrobiologiya* 2006; 75: 4: 550–555.)
9. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Рос кардиол журн* 2010; 2: 92–96. (Likhoded V.G., Bondarenko V.M., Gintsburg A.L. Exogenous and endogenous factors in the pathogenesis of atherosclerosis. Receptor theory of atherogenesis. *Ros kardiol zhurn* 2010; 2: 92–96.)
  10. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: СпецЛит 2007; 238. (Intestinal dysbiosis. Guidance on diagnostics and treatment. E.I. Tkachenko, A.N. Suvorov (eds). SPb.: Spetslit, 2007; 238.)
  11. Шендеров Б.А. Роль персонального функционального питания в современных программах медицины антистарения. *Вестн восстановления мед* 2009; 3: 9–17. (Shenderov B.A. functional Role of personal power in the contemporary medicine the anti-aging. *Vestn vosstanov med* 2009; 3: 9–17.)
  12. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. Изд-во СПб. ИИЦ ВМА 2008; 102. (Rybalchenko O.V., Bondarenko V.M., Dobrica V.P. Atlas of the ultrastructure of the microbiota of the human intestine. Publishing house of SPb. IRC. VMA, 2008; 102.)
  13. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны. М: МИА 2011; 144. (Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinec V.M., Bazlov S.N. Dysbacteriosis of mucosal microflora esophago-gastroduodenal zone. М: MIA 2011; 144.)
  14. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Распознавание комменсальной микрофлоры образзаспознающими рецепторами в физиологии и патологии человека. *Журн микробиол* 2012; 3: 82–89. (Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Recognition of commensal microflora by pattern recognition receptors in human physiology and pathology. *Zhurn mikrobiol* 2012; 3: 82–89.)
  15. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Consilium Medicum Гастроэнтерология* 2006; 8: 2. (Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. *Consilium Medicum Gastroenterologiya* 2006; 8: 2.)
  16. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. *Руководство для врачей М.: ГЭОТАР–Медиа* 2007; 304. (Bondarenko V.M., Matsulevitch T.V. Dysbacteriosis of the intestine as clinical and laboratory syndrome: the state of the art. The guide for physicians. М.: GEOTAR–Media, 2007: 304.)
  17. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002; <http://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>
  18. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 365–374.
  19. Borchers A.T. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 4: 26–46.
  20. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 2: 301–312.
  21. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection. *Gut* 2003; 52: 7: 988–997.
  22. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 2002; 41: 1: 132–137.
  23. Duary R.K., Rajput Y.S., Batish V.K., Grover S. Assessing the adhesion of putative indigenous probiotic lactobacilli to human colonic epithelial cells. *Indian J Med Res* 2011; 134: 5: 664–671.
  24. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959–50965.
  25. Braat H., Van Den B.J., Van Tol E. et al. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1618–1625.
  26. Fang H., Elina T., Heikki A. et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47–52.
  27. Szajewska H., Setty M., Mrukowicz J., Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 454–475.
  28. Szajewska H., Karas J. Acute gastroenteritis. The COMMENT working group on acute diarrhea: Where are we now and where are we going? *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: Suppl 1: S32–33.
  29. Shamir R., Makhoul I.R., Etzioni A. et al. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 370–375.
  30. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88: 90–97.
  31. Shornikova A.V., Isolauri E., Burkanova L. et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea. *Acta Paediatr* 1997; 86: 460–465.
  32. Guarino A., Canani R.B., Spagnuolo M.I. et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516–519.
  33. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. 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.
  34. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 1: 132–152.
  35. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827.
  36. Applegate J.A., Christa L.F.W., Ramya A., Robert E.B. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health* 2013; 13: Suppl 3: S16.
  37. Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах. *Consilium medicum Педиатрия* 2014; 4: 53–58. (The use of probiotics in acute gastroenteritis. *Consilium medicum PEDIATRIYA* 2014; 4: 53–58.)
  38. Мазанкова Л. Н., Яковлева Г.Ю., Ардатская М.Д. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии. *Дет инф* 2011; 2: 52–56. (Mazankova L.N., Yakovleva G.Y., Ardatskaya M.D. Rotavirus infection in infants: rationale of probiotic therapy. *Det inf* 2011; 2: 52–56.)
  39. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization, 2011; [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics\\_NEW%20FINAL\\_sp.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf).
  40. Szajewska H., Ruszczycki M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a me-

- ta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–372.
41. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004827.
  42. Lynne V. McFarland. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics* 2015; 4: 160–178.
  43. Saavedra J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: Suppl 1: 16–18.
  44. Surawicz C.M. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775–783.
  45. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
  46. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systemic review. *Gut* 2008; 64: 654–667.
  47. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192–196.
  48. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1–4.
  49. Wolvers D., Antoine J., Myllyluoma E. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr* 2010; 140: 698–712.
  50. Alfaleh K., Anabrees J., Bassler D. et al. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology* 2010; 97: 93–99.
  51. Hunter C., Mary A., Peter G. et al. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr* 2012; 12: 142.
  52. Mercenier A., Pavan S., Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2: 175–191.
  53. Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W. et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 775–780.
  54. Karpa K.D. Probiotics for *Clostridium difficile* diarrhea: putting it into perspective. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1284–1287.
  55. Snyderman D.R. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: Suppl 2: 104–111.
  56. Probiotics Pros and Cons. BERKELEY WELLNESS, 2014; <http://www.berkeleywellness.com/...article/probiotics...and-cons>.
  57. Kunz A.N., Noel J.M., Fairchok M.P. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 4: 457–458.
  58. Soleman N., Laferl H., Kneifel W. et al. How safe is safe? A case of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* endocarditis and discussion of the safety of lactic acid bacteria. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 10: 759–762.
  59. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H. et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 10: 1155–1160.
  60. Liong M.T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 2008; 66: 4: 192–202.
  61. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659.
  62. Gou S., Yang Z., Liu T., Wu H., Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: 2: R57.
  63. Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256–1264.
  64. Marteau P., Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics an overview on pharmacokinetics, mechanisms of action and side effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 5: 725–740.

Поступила 09.11.15