

Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины

Корниенко, Л.Н. Мазанкова, А.В. Горелов, Е.В.Ших, Л.С. Намазова – Баранова,
И.А.Беляева «Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и
профилактического действия с позиций доказательной медицины», Лечащий врач №9,
2015

Широкий спектр функций, выполняемых пробиотическими штаммами, позволяет использовать их разносторонний терапевтический потенциал для комплексного воздействия на макроорганизм. Важен постоянный анализ лечебного и профилактического действия пробиотиков.

#09/15

Ключевые слова / keywords: Дети, Диарея, Дисбиоз, Коллоквиум, Лечение, Неонатология, Педиатрия, Пробиотики, Children, Diarrhea, Dysbiosis, Treatment, pediatric, Probiotics

Е. А. Корниенко, Л. Н. Мазанкова, А. В. Горелов, Е. В. Ших, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева

Application of probiotics in pediatrics: analysis of their therapeutic and preventive effect from the point of view of evidence-based medicine

Wide range of functions performed by probiotic strains, allows to use there versatile therapeutic potential for complex effect on the macroorganism. It is important to conduct ongoing analysis of therapeutic and preventive effect of probiotics on child's microbiota from the point of view of new scientific technologies and evidence-based medicine, in order to provide their rational choice in different diseases.

В настоящее время в связи с появлением новых данных научных исследований в области микроэкологии с применением геномики, протеомики, метаболомики и др. произошло изменение представлений о состоянии и роли микробиоты в поддержании различных жизненно важных функций макроорганизма [1]. Благодаря развитию новых научных направлений в исследовании микроэкологии выявлены тонкие механизмы реагирования микробиоты на различные стрессовые воздействия внешней среды и установлены факторы, поддерживающие биохимическое, метаболическое и иммунобиологическое равновесия, необходимые для сохранения стабильных взаимоотношений между макроорганизмом и микробиотой [2].

При микроэкологических нарушениях возможно проявление патогенных свойств микробиоты с последующим развитием

различных заболеваний, в генезе которых могут лежать процессы нарушения колонизационной резистентности, снижения антимикробных эффектов и барьерной функции эпителия, дефицита механизмов иммуномодуляции. Что приводит к развитию воспалительных, аллергических, иммунодефицитных и др. заболеваний, триггером которых является дисбиоз кишечника. Наиболее тяжело у детей протекают так называемые эндогенные инфекции, вызванные активацией условно-патогенной флоры, возникающие на фоне соматических заболеваний и иммунодефицита и проявляющиеся развитием сепсиса, нередко заканчивающиеся летально. В связи с этим актуальной проблемой является разработка мероприятий по профилактике нарушений микробиоценоза и их коррекции при различных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза.

Для восстановления нарушений структуры микробиоценоза применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики [3].

Попытки воздействовать на кишечный микробиом и через него на здоровье человека имеют долгую историю, связанную с именем великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии И. И. Мечникова, который в 1907 в своей книге «Этюды оптимизма» описал благоприятную роль молочнокислых бактерий в сохранении здоровья человека. С 30-х годов прошлого столетия ведут отсчет препараты, содержащие лактобациллы и бифидобактерии. Сам термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник позднее, в 60-е годы, как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Lilly и Stillwell [4] ввели понятие «пробиотики», а в 1974 г. Parker дал им определение [5]. В 2002 году определение пробиотиков было дано рабочей группой Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO, FAO)/Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [6]: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина».

В этом определении заложены основные требования, предъявляемые к препаратам и продуктам, которые претендуют на то, чтобы

быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Однако ряд исследований последних лет продемонстрировал эффективность не только живых микробов, но и определенных компонентов бактерий, в частности, их ДНК [7], поэтому в дальнейшем определение пробиотиков может быть пересмотрено. Тем не менее, в совместных рекомендациях FAO/ВОЗ утверждается, что в качестве пробиотиков не применяют неживые и генетически модифицированные микроорганизмы, при этом микробы должны сохранять жизнеспособность при прохождении по пищеварительному тракту вплоть до толстой кишки [8]. Следует подчеркнуть также, что данное определение не предполагает обязательное человеческое происхождение бактериального штамма в качестве критерия отбора, а оценивать действие пробиотика рекомендуется в соответствии с оказываемым эффектом [9]. Только штаммы, доказавшие свою клиническую эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, могут быть использованы для производства пробиотиков (табл. 1).

Виды и штаммы микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков			Таблица 1
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. bulgaricum</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>		

Критерии для использования штамма в качестве пробиотика [10]	Таблица 2
<p>Микроорганизм должен быть или иметь следующие свойства:</p> <ul style="list-style-type: none"> • полностью идентифицирован: род, вид и штамм; • жизнеспособным и стабильным (по крайней мере, в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам; • прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере, в течение короткого времени); • стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения; • иметь достаточное количество жизнеспособных клеток; • изучен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> исследованиях, в которых должна быть доказана его клиническая эффективность, в том числе специальные эффекты; • микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам, у него должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность 	

Пробиотики выпускаются в виде капсул, таблеток, пакетов-саше или порошков и содержатся в различных ферментированных пищевых продуктах. При этом пробиотические препараты и продукты могут содержать один микроорганизм или смесь из нескольких видов. Наличие бактериального синергизма оправдывает применение препаратов, содержащих симбиотные штаммы пробиотиков, так как способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов. В научных кругах пробиотики обозначаются в соответствии с номенклатурой, с учетом их рода, вида и буквенно-цифрового обозначения, например, *L. rhamnosus GG (LGG)*. Для того, чтобы микроорганизм мог быть применен в качестве пробиотика, он должен соответствовать следующим критериям (табл. 2).

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых — выживаемость входящих в его состав микроорганизмов. Как указывалось выше, функциональными свойствами, в частности, адгезией, обладают только живые микробы. Поэтому сохранность жизнеспособных штаммов в пробиотическом продукте или препарате является важнейшим

требованием и должна быть доказана в микробиологических исследованиях готового продукта. Для этого, по рекомендации ФАО/ВОЗ, пробиотические штаммы должны храниться в виде коллекций в соответствии с международной номенклатурой и периодически проверяться бактериологически с последующим генотипическим анализом для подтверждения свойств и устойчивости штамма [6]. Вторым вопросом, который возникает при назначении пробиотика, — оптимальная доза. Она может существенно варьировать и устанавливается по клинической эффективности. Хотя единой дозы для различных пробиотиков не существует, она устанавливается для каждого препарата по результатам клинических исследований, рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ в сутки [6, 11].

Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную микрофлору. Доказано, что лишь небольшое число штаммов лактобацилл и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому

предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [12], лишь 20–40% некоторых штаммов выживает в желудке. Из 10^8 микробных тел лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 , после приема такого же количества в йогурте — 10^4 микробных тел, а после приема той же дозы в виде порошка натошак микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например *L. fermentum KLL* почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны, которая развивается в ответ на воздействие желчных кислот. В то же время *LGG*, *L. reuteri*, *S. boulardii* оказались резистентны к воздействию желудочного и панкреатического сока, а также желчи. Выживание большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков, а также обосновывают целесообразность приема незащищенных препаратов во время еды. Исключение составляют дети первого года жизни, которые из-за более высоких значений pH в желудке могут получать пробиотики в незащищенном виде, но и для них оптимален прием препарата во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микроорганизмов. Включение пробиотиков в состав молочной смеси обеспечивает их сохранность и оправдано в связи с доказанным в ряде работ присутствием в женском молоке микроорганизмов, в том числе — лактобацилл и младенческих бифидобактерий. Научный комитет по питанию Еврокомиссии рекомендует использовать пробиотики в детском питании [13]. Выбор штамма бифидобактерий должен проводиться в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение *B. lactis BB12* целесообразно детям раннего возраста, а *B. longum BB46* — детям старшего возраста и взрослым.

Важнейшим условием выбора штамма в качестве пробиотика является безопасность. Под безопасностью понимают:

- отсутствие патогенных свойств у микроорганизма;
- фенотипическую и генотипическую стабильность;
- отсутствие риска передачи генов антибиотикорезистентности другим микробам, обитающим в кишечнике;
- отсутствие возможности повреждать и преодолевать слизистый кишечный барьер;
- временный характер колонизации кишечника (способность к самоэлиминации).

Последний аспект был изучен по обнаружению микробов, входящих в состав пробиотика, после окончания его приема. Срок персистенции в кишечнике пробиотических микробов составил от 2 до 7 дней [14]. То есть целью назначения пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациента, а выполнение ими необходимых функций и последующая самоэлиминация.

Механизм действия пробиотиков и возможности применения

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Влияние пробиотиков более сложно и многопланово, оно осуществляется на трех уровнях:

- 1) в полости кишечника: конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой;
- 2) на уровне эпителия кишечника: усиление защитного кишечного барьера;
- 3) на уровне иммунной системы кишечника: иммуномодулирующий эффект.

Действие пробиотиков осуществляется благодаря способности синтезировать бактерицидные вещества, например, белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород); конкуренции за питательные вещества и факторы роста;

снижению внутриполостного pH (молочная кислота, короткоцепочечные жирные

кислоты); предотвращению адгезии и инвазии в слизистую оболочку патогенных микробов (колонизационная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым антиоксидантным действием. Они способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирус и бактерий: энтеропатогенных и энтеротоксигенных штаммов эшерихий, клостридий, холеры. Так, в ряде исследований [15] было показано снижение секреции натрия и воды и образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков. *S. Resta-Lenert, K. E. Barrett* [16] показали, что *L. acidophilus* и *S. thermophilus* не действуют на кишечную секрецию сами по себе, но снижают ее после стимуляции энтеротоксином. Этим объясняется быстрое устранение диареи на фоне назначения пробиотиков при острых кишечных инфекциях. Наиболее сильное прямое антимикробное и антиоксидантное действие было доказано у *S. boulardii*, *L. reuteri* и *LGG*. Антиоксидантный эффект доказан у *LGG* (к *Rotavirus*, *C. difficile*, *E. coli*), у *E. faecium SF-68* (к *C. difficile*, *E. coli*), у *S. thermophilus* (к *E. coli*), у *L. reuteri* (к *H. pylori*, *E. coli*). Прямое антимикробное и антиоксидантное действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [15].

Влияние пробиотиков на состояние кишечного барьера

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность к адгезии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. На культуре колоноцитов *Caco-2* [17] было показано, что живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым:

- укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина);

усиление синтеза и фосфорилирования белков межклеточных соединений (зонула окклюдина-1 и 2);

- повышение синтеза муцина (стимуляция генов MUC2, MUC3 и MUC5);
- стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF);
- увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия.

Все эти механизмы в конечном итоге способствуют усилению кишечного барьера как на уровне эпителия, так и слизистого барьера. Эти эффекты пробиотиков были установлены как *in vitro*, так и *in vivo*, что подтверждалось у пациентов данными лактулоза-маннитолового теста [15]. Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. По данным М. Juntunen с соавт. [18], она максимальна у *LGG* (34%), высока у *B. lactis BB12* (31%) и существенно ниже у *L. acidophilus LA5* (4%), *L. casei Shirota* (1%), *L. paracasei F-19* (3%). Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности, при совместном применении *LGG* + *BB12* адгезия нарастает до 39–44%.

Влияние пробиотиков на иммунную систему и иммуномодулирующий эффект

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биопленки в покрывающем поверхность эпителия слое слизи обеспечивает их 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, НК-клеток. Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеинкиназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением *LGG* при цитокин-индуцированном апоптозе [19]. Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [20]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом может происходить

переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Такой ответ типичен для инфекций. Но дендритные клетки кишечника отвечают также за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: они направляют дифференцировку Th0 в сторону образования Th3 и T_r (регуляторных) клеток с соответствующей выработкой ИЛ-10 и трансформирующего ростового фактора β. Толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [21]. Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того — восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*LGG*, *L. reuteri*, *L. casei*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis BB12*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием T_r-клеток и выработкой ИЛ-10, то есть способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических

штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования T_r-клеток [22]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой — образования Th2 и синтеза IgE [23]. Так, прием *LGG* в течение 2 недель сопровождался снижением продукции ИФН-γ и ИЛ-2, а также ИЛ-4 периферическими T-лимфоцитами [24]. Пробиотики усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) B-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [25]. Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в разных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным и сопровождается снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [15].

Клиническое применение пробиотиков в педиатрии

При формировании показаний мы ориентировались на общепринятые критерии, сформированные на основании результатов проведенных международных и отечественных научных исследований (табл. 3).

Критерии международных и отечественных научных исследований			
Класс рекомендации	Уровень доказательности		Тип исследований
A	1	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), хорошего методологического качества и однородности
		1b	Отдельные РКИ с узким доверительным интервалом
		1c	Отдельные РКИ с вероятностью систематической ошибки
B	2	2a	Систематический обзор однородных когортных исследований
		2b	Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например, с периодом наблюдения < 80%)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования
	3	3a	Систематический обзор однородных исследований случай-контроль
3b		Отдельные исследования случай-контроль	
C	4		Серии клинических случаев/когортные исследования или исследования случай-контроль низкого качества
D	5		Мнение экспертов без четкой клинической оценки или основанное на физиологических, фундаментальных исследованиях по изучению «основных принципов»

Острые инфекционные диареи

Профилактика острой инфекционной диареи

Использование пробиотиков может предотвратить развитие острой инфекционной диареи. В обзоре были проанализированы несколько РКИ, данные свидетельствуют о статистически значимом эффекте некоторых пробиотических штаммов в составе молочных смесей: *LGG*, *L. reuteri*, *B. lactis BB12* и *S. thermophilus TH4*, в профилактике острой инфекционной диареи [26]. Каких-либо побочных реакций или отрицательного воздействия молочных смесей, обогащенных пробиотиками, на рост и развитие здоровых детей не установлено. В целом для профилактики диареи у детей и взрослых имеются доказательства эффективности *LGG*, *B. lactis BB12*. Степень рекомендаций для профилактики острой инфекционной диареи: *1b* — *LGG*, *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*, *L. Reuteri*

Лечение острой инфекционной диареи

Несколько опубликованных метаанализов результатов исследований эффективности пробиотиков при острой диарее убедительно показали их эффективность при лечении легкой и среднетяжелой формы вирусного гастроэнтерита. Назначение пробиотиков сокращало продолжительность диареи в среднем на 1 день, однако эффект был штаммспецифичным, поэтому для каждого из пробиотических препаратов он должен оцениваться в отдельности, поскольку данные, полученные в результате исследования одного

пробиотика, не могут быть экстраполированы на другой. Недостаток доказательств в отношении эффективности некоторых штаммов на сегодня не означает отказ от дальнейших исследований и возможности их успешного применения в дальнейшем. В 2005 г. Shamir и др. продемонстрировали сокращение продолжительности острого гастроэнтерита с $1,96 \pm 1,24$ до $1,43 \pm 0,71$ дня ($p = 0,017$), при добавлении 10^9 КОЕ *S. thermophilus*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов в сутки [27]. Также несколько исследований показали эффективность *LGG* в отношении сокращения продолжительности острой вирусной диареи и уменьшение сроков госпитализации детей [28, 29]. Guarino и др. [30] также продемонстрировали значительное снижение частоты выделения ротавируса. Результаты проспективного исследования с применением штамма *LGG* (10^{10} КОЕ/250 мл) в дополнение к использованию регидратирующих растворов с участием 287 детей с острой диареей показали значительное уменьшение длительности острой 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 [31]. В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по про- и пребиотикам (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) 2014 [32], в настоящее время только два штамма могут

быть рекомендованы для лечения острой диареи у детей: *LGG* и *S. boulardii*.

L. reuteri DSM 17938 был также включен в перечень рекомендуемых штаммов, но степень доказательности по этому штамму пока очень низкая. Столь же очень низкая доказательная база, несмотря на положительные результаты исследований, была получена при исследовании *L. acidophilus* LB.

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», № 1265н от 20.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной 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* + *E. faecium*.

В клиническом исследовании [33], проведенном отечественными учеными, доказана эффективность применения при острых гастроэнтеритах у детей раннего возраста пробиотика, содержащего комбинацию штаммов *B. lactis* BB12 + *S. thermophilus*. У 65 больных, находящихся под наблюдением, отмечалось достоверно более быстрое и стойкое купирование эксикоза, диарейного синдрома, сокращение сроков пребывания в стационаре.

Пробиотический препарат, содержащий штаммы *E. faecium* SF68 + *B. longum* BB46, также эффективен в лечении острой диареи у детей [34] при исследовании в группе 104 пациентов в возрасте от 1 мес до 9 лет. Диарея прекращалась раньше в группе, получавшей комбинацию *E. faecium* SF68 + *B. longum* BB46. Международное руководство по пробиотикам и пребиотикам, опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World

Gastroenterology Organisation, WGO) в 2011 г., подтвердило применение вышеупомянутых пробиотиков при лечении острой диареи у детей с уровнем доказательности 1a [35].

Степень рекомендаций для лечения острой инфекционной диареи: 1a — *LGG* и *S. boulardii*; 2b — *E. faecium* SF68 + *B. longum* BB46; 2b — *B. lactis* BB12 + *S. thermophilus* TH4.

Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи

В последние годы на фоне широкого применения антибактериальных препаратов в педиатрии все большую актуальность приобретает проблема развития антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) [36, 37]. Частота развития ААД у детей по данным разных авторов составляет от 5% до 40% [38–40]. Наиболее часто ААД развивается на фоне приема цефалоспоринов II–III поколений, аминопенициллинов у детей в возрасте до 5 лет [42]. К факторам риска развития ААД относятся также хирургические вмешательства, пребывание детей в условиях стационара и ОРИТ, иммунодефицитные состояния, нарушение нутритивного статуса, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). В наиболее тяжелых случаях ААД этиологически связана с *C. difficile*, у 20% она принимает рецидивирующее течение. В многочисленных работах зарубежных авторов [43–48] доказано, что применение антибиотиков приводит к выраженным глубоким нарушениям микробиоты кишечника, характеризующимся дефицитом индигенной флоры и колонизацией кишечника токсинообразующими штаммами *C. difficile*. Спонтанная выработка токсинов А и В *C. difficile* может также активироваться на фоне применения неспецифических противовоспалительных препаратов, химиотерапии, антидепрессантов — лекарственных средств, которые могут воздействовать на нарушение микробиоценоза кишечника в результате снижения иммунологической толерантности. Токсинообразующие штаммы *C. difficile* являются этиологическим фактором *C. difficile*-инфекции, характеризующейся развитием на фоне антибактериальной терапии диареи различного характера: от осмотической до

колита (гемоколита); в тяжелых случаях псевдомембранозного колита [42]. Тяжесть клинических проявлений *C. difficile*-инфекции связана с развитием токсикоза, эксикоза, кишечных кровотечений, токсического мегаколона, перфорации кишечника. *C. difficile*-инфекция характеризуется рецидивирующим течением, при псевдомембранозном колите возможен летальный исход.

В связи с частотой развития ААД и множественных факторов риска, актуальной является проблема профилактики и поиск эффективных методов лечения *C. difficile*-инфекции, основанных на принципах восстановления нарушений микробиоты и подавления роста и токсинообразования *C. difficile*. Современные данные доказательной медицины и рекомендации международных организаций указывают на приоритет применения пробиотиков и при лечении *C. difficile*-инфекции у детей наряду с применением противоклостридиозных препаратов (ванкомицин, метронидазол) [49]. Важное значение приобретает проблема ограничения применения антибактериальных препаратов и профилактика развития ААД и *C. difficile*-инфекции путем применения пробиотиков на фоне назначения антибактериальных препаратов. Позиция рабочей группы Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам [50] состоит в признании целесообразности включения пробиотиков в Рекомендации по лечению диарей, основанные на систематическом обзоре результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований.

Одним из самых крупных метаанализов, оценивающих эффективность применения пробиотиков в терапии диарей, является Кохрановский обзор (2010, 2013) [51, 52], согласно которому к пробиотикам с позитивным сильным уровнем рекомендаций при инфекционных диареях, в том числе и ААД, относится *Lactobacillus GG*. *LGG* в настоящее время один из самых изученных штаммов в мире (более 400 публикаций и 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований), что вызывает повышенный интерес к нему клиницистов.

В 22 исследованиях показан положительный эффект от назначения пробиотиков при ААД. Согласно метаанализу, проведенному Szajeweska в 2006 г. [53], пробиотики снижают риск ААД у детей. Анализ подгрупп детей, у которых пробиотики назначались с профилактической целью, показал снижение риска ААД в основном на фоне применения *LGG* (95% ДИ 0,15–0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07–0,6) или *B. lactis* + *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 профилактика ААД окажется эффективной в случае одновременного назначения любого из этих пробиотиков.

В проведенных 16 исследованиях по доказательству эффективности применения пробиотиков для профилактики ААД, включающих наблюдения за 3432 детьми от двух недель до 17 лет, получавшими антибиотики совместно с пробиотиками (*Lactobacillus SPP*, *Bifidobacterium SPP*, *Saccharomyces boulardii*), доказано, что *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в высоких дозах от 5 до 40 млрд КОЕ предотвращают развитие ААД через восстановление кишечной микрофлоры [54]. Метаанализ L. V. McFarland (2015) включал 21 РКИ по профилактике *C. difficile*-инфекции с изучением эффективности четырех пробиотиков. Отмечено, что только два типа пробиотиков (*S. boulardii* и *LGG*) имели достаточное количество испытаний для оценки профилактики *C. difficile*-инфекции, но ни по одному из них результаты не достигли статистической значимости. Необходимо продолжение исследований по профилактике рецидивов *C. difficile*-инфекции, по мнению автора можно считать эффективной комбинацию пробиотических штаммов и противоклостридиозных антибиотиков для предотвращения рецидивов *C. difficile*-инфекции [55].

В Индии проведено РКИ по влиянию *Lactobacillus* при персистирующих диареях у детей на фоне безлактозной диеты — отмечено в 2 раза снижение длительности и частоты диареи у детей, получавших *LGG*. Также установлено, что *LGG* обладают высокой эффективностью при лечении пациентов с *C. difficile*-инфекцией [56, 57]. Эффективность *S.*

boulardii доказана в нескольких РКИ для профилактики диареи, вызванной *C. difficile* [58]. Степень рекомендаций для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи: 1a — *S. boulardii*; 1b — *LGG*; 1b — *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Пробиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные эффекты назначения антибиотиков при проведении эрадикации *H. pylori*. Для *LGG*, назначенной в дополнение к стандартной тройной терапии, частота эрадикации составила 69% (0,98 ОР 95% ДИ 0,7–1,4) [59], для *L. casei* DN-114 001–84,6% (95% ДИ 71,2–95,5) по сравнению с 57,5% в контрольной группе ($p = 0,0045$) [60], для *B. animalis* и *L. casei* — 45,5% по сравнению с 37,5% в контрольной группе ($p = 0,345$) [61], для *L. reuteri* ATCC 55730 — 85% по сравнению с 80% в контрольной группе ($p > 0,05$) [62], для добавки, содержащей *L. casei* DN-114001, *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*, — 88,5% по сравнению с 51,5% в группе без добавки ($p < 0,01$) [63]. Исследование *S. boulardii* показало частоту эрадикации 93,3% по сравнению с 80,9% в контрольной группе ($p = 0,750$) [64]. В тех же самых исследованиях оценивали частоту нежелательных явлений во время лечения и выявили снижение выраженности симптомов.

Открытое РКИ, проведенное Е. А. Корниенко с соавт. [65] с оценкой эффективности штаммов *B. longum BB46 10⁷* + *E. faecium SF68 10⁷*, проведенное у детей, показало улучшение иммунологического статуса пациентов (повышение секреторного IgA и снижение провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β в слизистой оболочке желудка, усиление фагоцитарной активности) с одновременным повышением процента эрадикации *H. pylori*. Метаанализ 14 РКИ подтвердил, что добавление некоторых пробиотиков к антихеликобактерной терапии усиливает результативность эрадикации и уменьшает побочные эффекты антибиотиков.

Исследования монотерапии пробиотиками *L. johnsonii*, *S. boulardii*, *L. acidophilus LB*, *L. reuteri* и *L. gasseri* OLL2716 (LG21) при хеликобактериозе показывают уменьшение плотности колонизации, с сохранением низких уровней патогена в слизистой оболочке желудка, однако монотерапия пробиотиками в большинстве случаев не обеспечивает полной эрадикации *H. pylori* [66–68].

Международные рекомендации (Маастрихт IV) и Российские рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*, основываясь на результатах отечественных и зарубежных исследований, предусматривают назначение пробиотиков на фоне стандартной эрадикационной терапии [69]. Степень рекомендаций для эрадикации *H. pylori* (в качестве адъювантной терапии на фоне стандартной схемы лечения): 1b — *L. casei*, *B. longum BB46* + *E. faecium SF68*, *S. thermophilus* + *L. bulgaricus*, *S. boulardii*, *L. reuteri*.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое характеризуется дискомфортом или болями в животе на протяжении 2 месяцев и более, связанными с дефекацией или изменением функции кишечника в отсутствие органического заболевания. Патогенез СРК многофакторный и включает в себя изменение реактивности с повышением кишечной моторики и секреции в ответ на внутрипросветные стимулы, такие как пища, воспаление, инфекционные или эмоциональные факторы. Пробиотики снижают частоту манифестации функциональных нарушений за счет модификации ферментативной и метаболической функций ЖКТ. Большинство исследований было проведено у взрослых и лишь несколько у детей (табл. 4).

Таблица 4

Результаты РКИ эффективности пробиотиков при СРК [70]				
Штани, доза	Автор	Число больных	Курс	Достоверное улучшение
<i>Lactobacillus reuteri</i> 2 × 10 ⁸ КОЕ/с	Niv et al.	54	24 нед	Уменьшение флатуленции
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> 2 × 10 ¹⁰ КОЕ/с	Bausserman and Michail	64 (5–21 л)	6 нед	Уменьшение вздутия
<i>L. rhamnosus GG</i> и <i>LC705</i> , <i>Bifidobacterium breve Bb99</i> и <i>Propionobacterium freudenreichii ssp. Shermanii</i> 0,9 × 10 ¹⁰ КОЕ/с	Kajander	103	24 нед	Улучшение симптомов
<i>L. rhamnosus GG</i> и <i>LC705</i> , <i>Bifidobacterium breve Bb99</i> и <i>Propionobacterium freudenreichii ssp. Shermanii</i> 0,48 × 10 ¹⁰ КОЕ/с	Kajander	86	20 нед	Улучшение симптомов
<i>Bifidobacterium infantis</i> 1 × 10 ⁶ , 10 ⁸ 10 ¹⁰ КОЕ/с	Whorwell	362	4 нед	Уменьшение симптомов при дозе 10 ⁸ КОЕ/с
<i>Bifidobacterium animalis</i> 1,25 × 10 ¹⁰ КОЕ/с, <i>Streptococcus thermophilus</i> и <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 1,2 × 10 ⁹ КОЕ/с	Guyonnet	274	6 нед	Значительное улучшение через 3 нед

Большое РКИ у детей в России, проведенное Е. А. Корниенко с соавт. [71], включавшее 121 ребенка, продемонстрировало достоверное снижение симптомов СРК, активности воспаления в слизистой оболочке толстой кишки как по гистологическим данным, так и по уровню провоспалительных цитокинов и кальпротектина в кале, уменьшение дисбиотических изменений и синдрома избыточного бактериального роста, снижение висцеральной гиперчувствительности после курса пробиотиков в сравнении с плацебо, достоверных различий между различными штаммами пробиотиков не получено. Метаанализ результатов 19 РКИ, включавших 1628 пациентов с СРК, подтвердил эффективность пробиотиков при СРК, однако, учитывая разнообразие применявшихся пробиотиков, пока нельзя сделать выводы, какие именно штаммы более эффективны [72]. Степень рекомендаций для облегчения симптомов:

- функциональные расстройства ЖКТ: *1a* — *LGG*; *1b* — *L. reuteri*;
- СРК: *2a* — *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*.

Младенческие кишечные колики

Младенческие кишечные колики (МКК) — это повторяющиеся приступы беспокойства и плача продолжительностью более 3 ч в день, не менее 3 дней в неделю на протяжении 1 недели и более. Они наблюдаются у 5–19% детей в возрасте от 6 недель до 3–4 мес [73]. Этиология МКК окончательно не установлена, в их развитии могут иметь значение несколько факторов: материнская депривация и курение, пищевая аллергия, функциональная незрелость

ЖКТ, а также нарушение моторики кишечника. Последние исследования показали нарушения состава кишечной микробиоты и метагенома у младенцев с МКК, в частности, уменьшение лактобацилл и увеличение газообразующих колиформ, а также более выраженные признаки воспаления слизистой оболочки кишечника [74]. Ряд РКИ с использованием пробиотиков, 7 из них с *L. reuteri* DSM 17 938 [75] и 6 — с использованием смесей, обогащенных двумя пробиотическими штаммами *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4* [76], продемонстрировали эффективность в профилактике и лечении МКК. В 3 РКИ, включавших 209 детей, эффективность *L. reuteri* сравнивали с симетиконом или плацебо, уже через 7 дней от начала лечения наблюдалось значительное сокращение времени плача, однако полная стабилизация состояния достигалась к 3 неделям терапии. Пробиотики сокращали время плача в среднем на 1 час, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось ни у одного ребенка [76].

Назначение *L. reuteri* DSM 17 938 с первых дней жизни 589 новорожденным в течение 90 дней оказало существенное профилактическое воздействие и достоверно снизило частоту и выраженность функциональных расстройств ЖКТ (срыгиваний, колик, запоров) к 3 месяцам в сравнении с плацебо [77]. Степень рекомендаций для облегчения младенческих кишечных колик: *1b* — *L. reuteri*, *B. lactis BB12* + *S. thermophilus TH4*.

Некротический энтероколит

В последнее время наблюдается повышенный интерес к изучению потенциальной

эффективности пробиотиков у недоношенных детей с целью профилактики некротического энтероколита (НЭК). Были опубликованы несколько метаанализов применения пробиотиков у недоношенных новорожденных. У новорожденных, родившихся на сроке гестации менее 33 недель, получавших пробиотики, отмечался меньший риск смертности вследствие НЭК на 53% и 64% соответственно, по сравнению с контрольной группой [78]. Был сделан вывод, что пробиотики снижают риск НЭК и смертности у недоношенных детей весом менее 1500 г. Однако не все исследованные пробиотики имели одинаковую эффективность. Комбинации, используемые в метаанализах Bin-Nun и др. [79] *B. infantis* + *S. thermophilus* + *B. bifidus* и др. [80]. *L. acidophilus* + *B. infantis*, оказались наиболее эффективными [81]. Более поздний метаанализ, опубликованный К. Alfaleh и др. в 2010 г., включавший 4 РКИ с общим количеством детей, равным 783, выявил статистически значимое снижение риска тяжелого НЭК и смертельного исхода ($p < 0,00001$) [82]. Оценивались следующие штаммы: *B. breve*, *S. boulardii*, комбинации *Bifidobacterium* и *Streptococcus*, *LGG* и *L. acidophilus*. Кроме того, во всех исследованиях применение пробиотиков описывалось как безопасное и хорошо переносимое [76–80]. Еще одно исследование показало, что профилактическое применение *L. reuteri* вызывало статистически значимое снижение частоты НЭК у детей: частота НЭК уменьшалась с 15,1% до 2,5% ($p = 0,0475$), необходимость хирургического вмешательства или частота смертельного исхода вследствие НЭК уменьшались с 8,2% до 2,5% ($p = 0,1774$). Нежелательные явления, связанные с применением *L. reuteri*, не описывались [83]. Таким образом, применение пробиотиков значительно снижает риск тяжелых форм НЭК и смертельных исходов. Степень рекомендаций для профилактики некротического энтероколита: 1b — *B. bifidum*, *B. infantis* + *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus TH4*; 2b — *L. reuteri*.

Безопасность

В целом пробиотики признаны полностью безопасными (Generally Recognized As Safe,

GRAS) и хорошо переносятся человеком. Безопасным штаммом был признан *B. lactis BB12* (статус GRAS), он одобрен 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. *S. thermophilus TH4* также был признан FDA безопасным штаммом, ему присвоен статус GRAS.

Однако в крайне редких случаях, в первую очередь, у иммунокомпрометированных пациентов, описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванного пробиотическими бактериями. Рассчитано, что риск бактериемии от принятых внутрь лактобацилл составляет менее 1 на 1 млн случаев [84], а риск фунгемии от *S. boulardii* составляет 1 на 5,6 млн случаев [85]. Описанные в литературе редкие случаи подобных осложнений подчеркивают необходимость осторожного применения пробиотиков у детей с иммунодефицитными состояниями, а также с системной воспалительной реакцией. В случае повышенного риска возможно назначение неживых или инактивированных пробиотических штаммов или их отдельных активных компонентов, таких как секретируемые белки или ДНК. Штамм *SF68* был идентифицирован как *Enterococcus faecium*. В данном штамме не выполнялось генных модификаций. *SF68* не обладает резистентностью к ванкомицину. *SF68* был изучен в клиническом исследовании с участием детей, в том числе грудного возраста, в котором не было описано нежелательных явлений. *E. faecium SF68* клинически эффективен в профилактике ААД, а также в лечении диареи у детей, в сокращении продолжительности диареи. Контролируемые, двойные слепые клинические исследования показали, что лечение энтерита *E. faecium SF68* было успешным как для взрослых, так и для детей, сокращая продолжительность диареи, а также время, необходимое для нормализации стула. На основании более чем 20-летней истории использования *E. faecium SF68* подтверждено, что этот штамм не представляет риска для здоровья человека.

Заключение

Учитывая многообразие механизмов действия пробиотиков, а также многочисленные работы доказавшие их эффективность в профилактике и лечении различной патологии, показания к их назначению достаточно широки:

- профилактика и лечение острых кишечных инфекций легкой и средней степени тяжести;
- профилактика антибиотик-ассоциированной диареи;
- инфекция *H. pylori* — в качестве адъювантной терапии;
- профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных коликов;
- профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей.

Учитывая различия в составе препаратов пробиотиков и строгие требования, которые предъявляются сегодня к ним, можно рекомендовать к применению у детей лишь те штаммы, которые доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях. Наиболее изученными и доказавшими свою эффективность и безопасность пробиотическими штаммами следует считать:

- *LGG*;
- *B. lactis BB12* (в комбинации с *S. thermophilus TH4*);
- *E. faecium SF68* (без и в комбинации с *B. longum BB46*);
- *S. boulardii*;
- *L. reuteri*.

Однако даже при условии содержания в препарате этих штаммов, каждый препарат или продукт требует отдельной оценки своей клинической эффективности и безопасности. Широкий спектр функций, выполняемых пробиотическими штаммами, позволяет использовать их разносторонний терапевтический потенциал для комплексного многоуровневого воздействия на макроорганизм.

В связи с этим особую важность приобретает постоянный динамический анализ лечебного и профилактического действия каждого отдельного пробиотического препарата на микробиоту ребенка в возрастном аспекте с позиций новых научных технологий и доказательной медицины с целью их рационального выбора при заболеваниях различного генеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В.* Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 2. С. 90–104.
2. *Simon C., Daniel R.* Metagenomic analyses: past and future trends // *Appl Environ Microbiol.* 2011, Feb; 77 (4): 1153–1161.
3. *Бондаренко В. М.* Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2006. № 1. С. 18–24.
4. *Lilly D. M., Stillwell R. H.* Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms // *Science.* 1965; 147: 747–748.
5. *Parker R. B.* Probiotics, the other half of the antibiotic story // *Animal Nutr Health.* 1974; 29: 4–8.
6. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. [ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf](http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf).
7. *Madsen K., Jijon H., Jeung H.* et al. DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF- κ B // *Gastroenterology.* 2002, v. 122, A-64.
8. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004, v. 38, p. 365–374.
9. *Cruchet S., Furoes R., Maruy A.* et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of literature and recommendations by Latin-American experts // *Pediatr. Drugs.* DOI 10.1007/s40272–015–0124–6.
10. *Borchers A. T.* et al. Probiotics and immunity // *J Gastroenterol.* 2009; v. 4: p. 26–46.
11. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2011, v. 52 (2), p. 238–250.
12. *Bezkorovainy A.* Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, v. 73, s. 2, p. 399 s-405 s.
13. General report of the Scientific Committee on Food of European Commission on the revision of essential requirements of infant formulas and follow-up formulas, 2003; <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index.en.html>.

14. *Mercenier A., Pavan S., Pot B.* Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects // *Curr. Pharm. Des.* 2003, v. 9, s. 2, p. 175–191.
15. *Ng S. C., Hart A. L., Kamm M. A.* et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // *Inflamm. Bowel Dis.* 2009, v. 15 (2), p. 301–312.
16. *Resta-Lenert S., Barrett K. E.* Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection // *Gut.* 2003, v. 52, s. 7, p. 988–997.
17. *Spinler J. K., Tawelchotipatr M., Rognerud C. L.* et al. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens // *Anaerobe.* 2008, v. 14, p. 166–171.
18. *Juntunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C., Salminen S. J., Isolauri E.* Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection // *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; v. 8 (2): p. 293–296.
19. *Yan F., Polk D. B.* Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells // *J. Biol. Chem.* 2002, v. 277, p. 50959–50965.
20. *Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S.* The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood // *Eur. J. Nutr.* 2002, v. 41, s. 1, p. 132–137.
21. *Rigny R., Kamm M. A., Knight S. C.* et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10 // *Gut.* 2002, v. 50, A70.
22. *Smits H. H., Engering A., van Der K. D.* et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, v. 115, p. 1260–1267.
23. *Houghteling P. D., Walker W. A.* Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, v. 60 (3), p. 294–307.
24. *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, v. 80, p. 1618–1625.
25. *Fang H., Elina T., Heikki A.* et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake // *Immunol. Med. Microbiol.* 2000, v. 29, p. 47–52.
26. *Szajewska H.* et al. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 454–475.

27. *Shamir R.* 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.
28. *Isolauri E.* et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // *Pediatrics.* 1991; 88: 90–97.
29. *Shornikova A. V.* et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea // *Acta Paediatr.* 1997; 86: 460–465.
30. *Guarino A.* 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.
31. *Guandalini S.* 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.
32. *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, v. 59 (1), p. 132–152.
33. *Мазанкова Л. Н.* и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии // *Детские инфекции.* 2011, № 2, с. 52–56.
34. *Бондаренко В. М.* Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов // *Фарматека.* 2012, № 13, с. 77–87.
35. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2011. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf. Accessed 30 Aug 2015.
36. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации Под ред. А. А. Баранова и Л. С. Страчунского // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* 2007. № 9 (3). С. 200–210.
37. *Sommet A., Sermet C., Boelle P. Y., Tafflet M., Bernède C.* et al. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community // *J Antimicrob Chemother.* 2004. 54: 524–528.
38. *Бельмер С. В.* Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // *РМЖ.* 2004; т. 12: 3: 148–151.
39. *Turke D., Bernet J. P., Marx J., Kempf H., Giard P., Welbaum 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.

40. *Alam S., Muchataq M.* Antibiotic associated diarrhea in children // *Indian Pediatr.* 2009 Jun; 46 (6): 491–496.
41. *Damrongmanee A., Ukarapol N.* Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting // *J of the Med Assoc of Thailand.* 2000: 90 (3): 513–517.
42. *Мазанкова Л. Н., Юнес Б., Горбунов С. Г., Курохтина И. С.* Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium difficile*-инфекции у детей // *Детские инфекции.* 2012. № 3. С. 39–42.
43. *Захаренко С. М., Пономарев С. В.* Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile* // *Лечение и профилактика.* 2012. № 3. С. 82–89.
44. *Britton R. A., Young V. B.* Interaction between the intestinal micro- biota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance // *Trends Microbiol.* 2012. 20: 313–319.
45. *Kelly C. P., Kyne L.* The host immune response to *Clostridium difficile* // *J. Med. Microbiol.* 2011, 60: 1070–1079.
46. *Loo V. G. et al.* Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization // *N. Engl. J. Med.* 2011. 365: 1693–1703.
47. *Morinville V., McDonald J.* *Clostridium difficile* — associated diarrhea in 200 Canadian children // *Can J Gastroenterol.* 2005. 19 (8): 497–501.
48. *Spivack J. G., Eppes S. C., Klein J. D.* *Clostridium difficile* associated diarrhea in a pediatric hospital // *Clin Pediatr.* 2003. 42 (4): 347–352.
49. *McFarland L. V., Goh S.* Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and *Clostridium difficile* Infections with Probiotics: A meta-analysis // *World J. Meta-Anal.* 2013, 1, 102–120.?
50. Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах // *Consilium medicum.* 2014. № 4. С. 53–58.
51. *Johnston B. C., Goldenberg J. Z., Vandvik P. O., Sun X., Guyatt G. H.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, Nov 9; (11): CD004827.
52. *Applegate J. A., Christa L. Fischer Walker, Ramya Ambikapathi, Robert E. Black.* Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children // *BMC Public Health.* 2013, 13 (Suppl 3): S16.
53. *Szajewska H. et al.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Pediatr.* 2006; v. 149: p. 367–372.
54. *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.

55. *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.
56. *Saavedra J*. Probiotics and infectious diarrhea // *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (1 suppl): S16–S18.
57. *Surawicz C. M.* Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17: 775–783.
58. Advice for travelers // *Treat Guidel Med Lett*. 2004; v. 2 (21): p. 33–40.
59. *Szajewska H*. et al. 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; v. 48: p. 431–436.
60. *Sykora J*. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei DN-114 001* and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study // *J Clin Gastroenterol*. 2005; v. 39: p. 692–698.
61. *Goldman C. G.* et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children // *Nutrition*. 2006; v. 22: p. 984–988.
62. *Lionetti E*. et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce sideeffects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; v. 24: p. 1461–1468.
63. *Sykora J*. et al. Supplements of one week triple drug therapy with special probiotic *Lactobacillus casei immunitas* (Strain DN-114 000) and *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus bulgaricus* in the eradication of *H. pylori*-colonized children: a prospective randomised trial [abstract P0900] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; v. 39: S400.
64. *Hurduc V*. et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children // *Acta Paediatr*. 2009; v. 98: p. 127–131.
65. *Корниенко Е. А.* Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. М.: Гэотар-Медиа, 2011. 265 с.
66. *Boonyaritichai S*. et al. Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. 2009; v. 14: p. 202–207.

67. *Cruchet S.* et al. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children // *Nutrition*. 2003; v. 19: p. 716–721.
68. *Gotteland M.* et al. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori* // *Acta Paediatr*. 2005; v. 94: p. 1747–1751.
69. *Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. A.* et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus report // *Gut*. 2012; v. 61: p. 646–664.
70. *Spiller R.* Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome // *Alim. Pharmacol. Therap*. 2008, v. 28 (4), p. 385–396.
71. *Корниенко Е. А., Типикина М. Ю., Кубалова С. С.* и др. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздражённого кишечника // *Вопросы практической педиатрии*. 2011. Т. 6, № 5. С. 8–12.
72. *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, v. 64, p. 654–667.
73. *Lucassen P. L., Assendelft W. J., van Eijk J. T.* et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community // *Arch Dis. Child*, 2001, v. 84, p. 398–403.
74. *Anabress J., Indrio F., Paes B., Al Faleh K.* Probiotics for infantile colic: a systematic review // *BMC Pediatrics*. 2013, v. 13, 186.
75. *Savino F., Cordisco L., Tarasco V.* et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial // *Pediatrics*, 2010, v. 126, p. e526–533.
76. *Saavedra J. M.* et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr*. 2004, v. 55, p. 128–131.
77. *Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G.* et al. Prophylactic use of probiotics in the prevention of colic, regurgitation and functional constipation: a randomized clinical trial // *JAMA Pediatr*. doi: 10.100/jamapediatrics.2013.4367.
78. *Deshpande G.* et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials // *Lancet*. 2007; v. 369: p. 1614–1620.
79. *Bin-Nun A.* et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // *J Pediatr*. 2005; v. 147: p. 192–196.
80. *Lin H. C.* et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants // *Pediatrics*. 2005; v. 115: p. 1–4.

81. *Wolwers D.* et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics // *J Nutr.* 2010; v. 140: 698 S–712 S.
 82. *Alfaleh K.* et al. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis // *Neonatology.* 2010; v. 97: p. 93–99.
 83. *Hunter C.* 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; v. 12: p. 142.
 84. *Borriello S. P.* et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria // *Clin Infect Dis.* 2003; v. 36: p. 775–780.
 85. *Karpa K. D.* Probiotics for *Clostridium difficile* diarrhea: putting it into perspective // *Ann Pharmacother.* 2007; v. 41: p. 1284–1287.
-

Е. А. Корниенко*¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. Н. Мазанкова**, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Горелов***, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Ших***, доктор медицинских наук, профессор

Л. С. Намазова-Баранова****, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

И. А. Беляева****, доктор медицинских наук

* ГБОУ ФКП и ДПО СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

*** ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

**** ФГБУ НЦЗД МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: elenkornienk@yandex.ru