

© Корниенко Е.А., Нетребенко О.К., 2015

Е.А. Корниенко¹, О.К. Нетребенко²

ПРОБИОТИКИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПОКАЗАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ В ПЕДИАТРИИ

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, РФ

Е.А. Kornienko¹, О.К. Netrebenko²

PROBIOTICS: ACTION MECHANISMS AND INDICATIONS ACCORDING TO INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS IN PEDIATRICS

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University,

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В обзоре литературы представлены современные данные о роли кишечной микробиоты и пробиотиков в развитии физиологических и патологических процессов. Представлена роль пробиотиков в лечении ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Рассматриваются критерии выбора и механизмы действия пробиотиков. Обсуждаются вопросы безопасности и эффективности пробиотиков. Приводятся данные об использовании пробиотиков в детских молочных смесях.

Ключевые слова: пробиотики, кишечная микробиота, дети, заболевания желудочно-кишечного тракта, детские молочные смеси.

The literature review presents modern data on the role of intestinal microbiota and probiotics in physiological and pathological processes development. It presents the role of probiotics in treatment of different gastrointestinal tract diseases, overviews probiotics selection criteria and action mechanisms. The article discusses probiotics safety issues and efficacy, provides data on probiotics usage in infant formulas.

Keywords: probiotics, intestinal microbiota, children, gastrointestinal tract diseases, infant formulas.

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 г. в своей книге «Этюды оптимизма» описал благоприятную роль молочнокислых бактерий в сохранении здоровья человека. С 30-х годов про-

шлого столетия ведут отсчет препараты, содержащие лактобациллы (ЛБ) и бифидобактерии (ББ). Сам термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник позднее – в 60-е годы – как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Lilly и Stillwell [1] ввели понятие «пробиотики», а в 1974 г. Parker дал им определение [2].

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 725-70-00,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Статья поступила 20.11.15, принята к печати 12.12.15.

Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – Ph.D., Prof. of Hospital Pediatrics Department № 1, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 725-70-00,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Received on Nov. 20, 2015, submitted for publication on Dec. 12, 2015.

В 2002 г. определение пробиотиков было дано рабочей группой ФАО/ВОЗ [3]: «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 [4], поэтому в дальнейшем определение пробиотиков может быть пересмотрено. Тем не менее, в совместных рекомендациях ФАО/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 [5]. Следует подчеркнуть также, что данное определение не предполагает обязательное человеческое происхождение бактериального штамма в качестве критерия отбора, а оценивать действие пробиотика рекомендуют в соответствии с оказываемым эффектом [6].

Только доказавшие свою клиническую эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях штаммы могут быть использованы для производства пробиотиков (табл. 1).

Таблица 1

Виды и штаммы микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков

Класс	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>	

Пробиотики могут быть зарегистрированы в качестве пищевых добавок или лекарственных препаратов в зависимости от данных по эффективности и безопасности, предоставленных производителями [7]. Пробиотики выпускаются в виде капсул, таблеток, пакетов-саше или порошков и содержатся в различных ферментированных пищевых продуктах. При этом пробиоти-

ческие препараты и продукты могут содержать один микроорганизм или смесь из нескольких видов, достоверных преимуществ монокомпонентных или поликомпонентных пробиотиков не установлено [6, 8].

В научных кругах пробиотики обозначаются в соответствии с номенклатурой, с учетом их рода, вида и буквенно-цифрового обозначения, например, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *L. casei* DN-114 001 или *L. rhamnosus* GG (LGG).

Для того, чтобы микроорганизм мог быть применен в качестве пробиотика, он должен соответствовать следующим критериям.

Критерии для использования штамма в качестве пробиотика [9]:

- микроорганизм должен быть полностью идентифицирован: род, вид и штамм;
- должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность, микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам;
- он должен быть жизнеспособным и стабильным (по крайней мере, в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам;
- он должен прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере, в течение короткого времени);
- он должен быть стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения;
- он должен иметь достаточное количество жизнеспособных клеток;
- он должен быть исследован *in vitro* и *in vivo*, где должна быть доказана его клиническая эффективность, в т.ч. специальные эффекты.

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых – выживаемость входящих в его состав микроорганизмов, которая, как указывалось выше, обусловлена 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 [3].

Второй вопрос, который возникает при назначении пробиотика – оптимальная доза. Она может существенно варьировать и устанавливается по клинической эффективности. Например, для устранения симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) достаточно назначение

Принципы определения показаний к применению пробиотиков

Класс рекомендации*	Уровень доказательности		Тип исследований
А	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
В	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
С	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»	

Bifidobacterium infantis в дозе 10^8 КОЕ в сутки, а VSL#3 – $3-4 \cdot 10^{11}$ КОЕ в сутки. Хотя единой дозы для различных пробиотиков не существует и 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 [3, 10].

Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную микрофлору. Доказано, что лишь небольшое число штаммов ЛБ и ББ обладает кислотоустойчивостью, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [11], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. Из 10^8 микробных тел ЛБ, 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* KLD, *L. lactis* MG1363 почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны, которая развивается в ответ на воздействие желчных кислот. В то же время *L. rhamnosus* GG, *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 эффектив-

ность 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 рН 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 т.ч. ЛБ и младенческих ББ. Научный Комитет по питанию Еврокомиссии рекомендует использовать пробиотики в детском питании [12]. Выбор штамма ББ должен проводиться в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение *B. bifidum*, *B. lactis* BB12 целесообразно детям раннего возраста, а *B. longum*, *B. adolescentis* – 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 [13]. То есть, целью назначения пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациента, а выполнение ими необходимых функций и последующая самоэлиминация.

Механизм действия пробиотиков и возможности их применения

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Их влияние более сложно и многопланово. Оно осуществляется на 3 уровнях: в полости, на уровне эпителия и на уровне иммунной системы кишечника. Это:

- конкуренция с патогенной и условно-патогенной микробиотой;
- усиление защитного кишечного барьера;
- иммуномодулирующий эффект.

Конкурентное действие пробиотиков осуществляется благодаря:

- способности синтезировать бактерицидные вещества, например, белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты – КЦЖК, перекись водорода, сероводород);
- конкуренции за питательные вещества и факторы роста;
- снижению внутриполостного pH (молочная кислота, КЦЖК);
- предотвращению адгезии и инвазии в слизистую оболочку патогенных микробов (колониционная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым антитоксическим действием. Они способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий: энтеропатогенных и энтеротоксигенных эшерихий, клостридий, холеры. Так, в ряде исследований [14] 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 [15] показали, что *L. acidophilus* и *Str. 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 антитоксическое действие было доказано у *S. boulardii*, *L. reuteri* (LR) и *L. rhamnosus GG* (LGG). Так, у *S. boulardii* в прямых исследованиях *in vitro* оно обнаружено по отношению к широкому спектру патогенов: *Cl. difficile*, *Candida albicans*, *Candida crusei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа egiardia*.

Один из механизмов ингибирующего действия LR на патогены связан с продукцией антимикробного вещества реутерина. Реутерин ингибирует рост многих условно-патогенных и патогенных бактерий, а также плесневых, дрожжевых грибов и простейших паразитов. Реутерин является водорастворимым веществом, эффективным при различных уровнях pH, устойчивым к действию протеолитических и липолитических ферментов. Подавляя присутствие патогенной флоры, реутерин не действует на комменсальные бактерии, сохраняя оптимальный баланс кишечной микробиоты [16].

Антитоксический эффект доказан у *L. acidophilus* (по отношению к rotavirus, у *Cl. difficile*, *E. coli*), у LGG (к rotavirus, *Cl. difficile*, *E. coli*), у *Ent. faecium SF-68* (к *Cl. difficile*, *E. coli*), у *St. thermophilus* (к *E. coli*), у *L. salivarius* (к *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Salmonella*), *Lactococcus lactis* (к *Cl. difficile*), *L. plantarum*, *L. reuteri* (к *H. pylori*, *E. coli*).

Прямое антимикробное и антитоксическое действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [14].

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 Сасо-2 [16] 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 фосфорилирование 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 [14].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков. По данным M. Juntunen и соавт. [17], она максимальна у *L. rhamnosus GG* (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* и *Bb12* адгезия нарастала до 39–44%. Это подтверждает наличие бактериального синергизма и оправдывает применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков при условии доказанной эффективности, например, стабилизация барьерных функций после инвазии *Salmonella dublin* с успехом достигалась при параллельном назначении симбиотика VSL#3.

Влияние пробиотиков на иммунную систему

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биопленки в покрывающей поверхности эпителия слое слизи обеспечивают 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. Некоторые микробные паттерны, в частности, микробные липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, которые покрывают мембрану, а также ДНК и РНК, могут улавливаться поверхностными эпителиальными Toll-like рецепторами (TLR) [18]. При взаимодействии TLR с соответствующим структурным паттерном разрывается его комплекс с ингибитором (Tollip), и TLR передает стимулирующий импульс на факторы транскрипции, в частности, NFκB, вследствие чего последний отсоединяется от ингибитора IκB и транспортируется в ядро клетки. Активация NFκB приводит к экспрессии в ядре клетки генов воспаления и инициации образования провоспалительных цитокинов. Однако микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотидная ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимаются TLR-9 и в присутствии MyD88 не активируют воспалительный ответ, в частности, секрецию IL8 [14]. Пробиотические бактерии могут также препятствовать активации NF-κB, блокируя деградацию его ингибитора IκB.

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 переключе-

чению дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляции выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противинфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2 ответа. 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 Tr- (регуляторных) клеток с соответствующей выработкой IL10 и TGFβ. Именно этот механизм обеспечивает толерантность к пищевым антигенам и собственной кишечной микробиоте. Толерогенное действие ББ младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [21]. Более того, метаболиты комменсалов – КЦЖК (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Tr-клеток, усиливая толерогенное действие.

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 ЛБ (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*), и младенческие штаммы ББ (*B. lactis Bb12*, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Tr-клеток и выработкой IL10, т.е. способствуют формированию иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии 3-grabbingnon-integrin (DC-SIGN), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Tr-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 *L. rhamnosus GG* в течение 2 недель сопровождался снижением продукции IFNγ и IL2, а также IL4 периферическими Т-лимфоцитами [24]. *S. boulardii* вызывали перераспределение CD4+ Т-клеток с аккумуляцией их в мезентериальных лимфатических узлах и уменьшением в кишечнике, что сопровождалось уменьшением воспаления в нем [25].

Пробиотики усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [26].

Иммуномодулирующее действие пробиоти-

ков 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 [14].

Показания к назначению пробиотиков

При формировании показаний следует ориентироваться на общепринятые критерии, сформированные на основании результатов проведенных международных и отечественных научных исследований (табл. 2).

Профилактика острой инфекционной диареи

Несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) свидетельствуют о статистически значимом эффекте некоторых пробиотических штаммов в составе молочных смесей: *LGG*, *L. reuteri*, *B. lactis Bb12* и *St. thermophilus*, в профилактике острой инфекционной диареи [27, 28]. 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 *L. rhamnosus GG*, *L. casei DN-114001* и *S. boulardii*.

Степень рекомендаций: для профилактики острой инфекционной диареи 1b для *LGG*, *S. boulardii*, *L. reuteri*, *B. lactis Bb12*, *St. thermophilus*.

Лечение острой инфекционной диареи

Несколько опубликованных мета-анализов результатов исследований эффективности пробиотиков при острой диарее убедительно пока-

зали их эффективность при лечении легкой и среднетяжелой формы вирусного гастроэнтерита. Назначение пробиотиков редуцировало продолжительность диареи в среднем на один день, однако эффект был штаммоспецифичным, 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 табл. 3 представлены обобщенные данные об эффективности различных штаммов пробиотиков с резолюцией, которая была дана группой экспертов ESPGHAN на основании анализа опубликованных клинических исследований.

В соответствии с рекомендациями экспертов ESPGHAN 2014 г. [29], в настоящее время только два пробиотика могут быть рекомендованы для лечения острой диареи: *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii*. *L. reuteri DSM 17938* был также включен в перечень рекомендуемых штаммов, но степень доказательности по этому штамму пока довольно низкая. Столь же низкая доказательная база, несмотря на положительные результаты исследований, была получена при исследовании *L. acidophilus LB*.

Степень рекомендаций: для лечения острой инфекционной диареи 1a для *LGG* и *S. boulardii*, 1b для *L. reuteri*.

Профилактика антибиотикоассоциированной диареи

Широкое использование антибиотиков в клинической практике сопряжено с возможными

Таблица 3

Пробиотики для лечения острого гастроэнтерита [29]

Штамм	Доказательность	Рекомендация	Доза
Рекомендуемые: <i>LGG</i> <i>S. boulardii</i> <i>L. reuteri DSM 17938</i> <i>L. acidophilus LB</i>	Достаточная Достаточная Низкая Низкая	Сильная Сильная Слабая Слабая	10^{10} КОЕ/с (5–7 дней) 250–750 мг/с (5–7 дней) 10^8 КОЕ/с (5–7 дней) 5–9 доз по 10^{10} КОЕ 2–4 дня
Нерекомендуемые: <i>Ent. faecium (SF 68)</i>	Низкая	Сильная	Возможна передача генов резистентности к ванкомицину другим микроорганизмам
Недостаточны для рекомендаций: <i>E. coli Nissle 1917</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. paracasei ST11</i> <i>L. helveticus R0052</i> <i>Bacillus mesentericus</i> <i>Cl. butiricum</i> <i>Ent. faecalis</i> <i>L. debrueckii</i> <i>Str. thermophiles TH3</i> <i>B. lactis Bb12</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i>	Очень низкая	Нет	Имеются лишь отдельные исследования, которые не дают возможности делать однозначные выводы и давать официальные рекомендации

ми осложнениями, одним из которых является антибиотикоассоциированная диарея (ААД). В наиболее тяжелых случаях ААД этиологически связана с *Cl. difficile*, у 20% она принимает рецидивирующее течение. В 22 исследованиях показан положительный эффект от назначения пробиотиков при ААД. Согласно мета-анализу, проведенному Szajeweska в 2006 г. [30], 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* и *Str. 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.

Эффективность *S. boulardii* доказана в нескольких РКИ для профилактики диареи, вызванной *C. difficile*, [31]. Убедительные данные в поддержку эффективности пробиотиков для лечения ААД и профилактики рецидивов, вызванных *C. difficile*, пока отсутствуют [28].

Степень рекомендаций: для профилактики антибиотикоассоциированной диареи 1b для LGG и *S. boulardii*.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Пробиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные эффекты назначения антибиотиков при проведении эрадикации *H. pylori*. Для *L. rhamnosus GG*, назначенной в дополнение к стандартной тройной терапии, частота эрадикации составила 69% (0,98 ОР 95% ДИ 0,7–1,4) [32], для *L. casei DN-114 001* – 84,6% (95% ДИ 71,2–95,5) по сравнению с 57,5% в контрольной группе ($p=0,0045$) [33], для *B. animalis* и *L. casei* – 45,5% по сравнению с 37,5% в контрольной группе ($p=0,345$) [34], для *L. reuteri ATCC 55730* – 85% по сравнению с 80% в контрольной группе ($p>0,05$) [35], для добавки, содержащей *L. casei DN-114001*, *L. bulgaricus* и *St. thermophilus* – 88,5% по сравнению с 51,5% в группе без добавки ($p<0,01$) [36]. Исследование *S. boulardii* показало частоту эрадикации 93,3% по сравнению с 80,9% в контрольной группе ($p=0,750$) [37]. В тех же самых исследованиях оценивали частоту нежелательных явлений во время лечения и выявили снижение выраженности симптомов.

Открытое РПКИ, проведенное нами [38], с оценкой эффективности *B. longum* 10^7 и *Str. faecium* 10^7 , показало улучшение иммунологического статуса пациентов (повышение секреторного IgA и снижение провоспалительных цитокинов TNF α и IL1 β в слизистой оболочке желудка, усиление фагоцитарной активности) с одновременным повышением процента эрадикации *H. pylori*.

Мета-анализ 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* [39–41].

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 [42].

Степень рекомендаций: для эрадикации *H. pylori* 1b для *S. boulardii*, *L. reuteri*, *L. gasseri*, *L. casei*, *B. longum* + *Ent. faecium*, *St. thermophilus* в качестве адъювантной терапии на фоне стандартной схемы.

Воспалительные заболевания кишечника

Исследования эффективности пробиотиков в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) касались лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), как в период обострения, так и ремиссии.

В нескольких РКИ при ЯК была продемонстрирована равная эффективность стандартной терапии месалазином с такими пробиотиками, как *E. coli Nissle*, *S. boulardii* и VSL#3, содержащего 8 пробиотических штаммов (4 штамма *Lactobacillus*: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*; 3 штамма *Bifidobacterium*: *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*; и один штамм *Streptococcus salivarius* *ssp. thermophilus*). В исследовании Miele и соавт. [43] у детей с тяжелым или среднетяжелым ЯК, получавших базисную терапию, ремиссия была достигнута в 92,8% в группе VSL#3, а в группе плацебо – в 36,4%. В мультицентровом РПКИ у пациентов с легким и среднетяжелым ЯК монотерапия VSL#3 позволила достичь 50% снижения клинической активности у 32,5%, ремиссии – у 43%, в группе плацебо аналогичные показатели составили 10 и 15,7% [44]. Мета-анализ эффективности пробиотиков в поддержании ремиссии ЯК [45] продемонстрировал их равную месалазину эффективность в течение 3 мес, однако более длительное наблюдение в течение года показало преимущество пробиотиков (*L. acidophilus LA-5* + *B. animalis BB-12*): обострение наблюдалось у 75% в группе пробиотика и 92% в группе плацебо [46].

Наиболее убедительные данные, подтверждающие эффективность пробиотиков, были получены при поучите. Поучит – воспаление

резервуара, формируемого при илеоанальном анастомозе – наиболее частое осложнение после колэктомии по поводу ЯК. Предполагают, что его развитие обусловлено замедлением транзита в искусственно сформированном из терминального отдела подвздошной кишки кармане и воспалением, обусловленным увеличением плотности микробного заселения этого участка. У большинства больных поучит развивается в течение первого года после операции, антибиотики эффективны в уменьшении его симптомов, но болезнь принимает рецидивирующее хроническое течение. Назначение пробиотиков (VSL#3) позволило достичь ремиссии в 69% случаев [47]. Еще более эффективным было сочетание антибиотико- и пробиотикотерапии. Назначение пробиотиков сразу после колэктомии для профилактики поучита оказалось весьма эффективным, через год поучит развился лишь у 10% по сравнению с 40% в группе плацебо [48]. Высокая эффективность пробиотиков (VSL#3, *S. boulardii*) была показана также в поддержании ремиссии поучита (85% против 6% в группе плацебо) после курса антибиотиков [49].

Мета-анализ результатов 23 РКИ, включавших 1763 пациента, опубликованных с 1997 по 2011 гг. (12 по лечению ЯК, 7 – БК, 4 – поучита; 7 из них оценивали достижение ремиссии, 11 – частоту рецидивов, 5 – то и другое), подтвердил эффективность пробиотиков в достижении и поддержании ремиссии ЯК, а также в профилактике и лечении поучита [50].

Таким образом, хотя пробиотики продемонстрировали весьма неоднозначные результаты в лечении ВЗК в целом, можно сделать вывод, что некоторые из них – *S. boulardii*, VSL#3, *E. coli Nissle* – оказались весьма эффективными. Европейский консенсус рекомендует назначать пробиотики при ЯК и поучите [51].

В Российских рекомендациях по лечению ЯК у детей пробиотики рекомендуются при легком течении и непереносимости 5-АСК, либо в качестве дополнительной терапии у пациентов с минимальной остаточной активностью заболевания на фоне стандартной терапии [52].

Учитывая высокий риск бактериальной транслокации и бактериемии, пробиотики следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой иммуносупрессией или при глубоких, обширных язвенных поражениях кишечника.

Степень рекомендаций: язвенный колит – 1b для VSL#3, *E. coli Nissle*; поучит – 1b для VSL#3; БК – не рекомендуется.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта

СРК является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ФР 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 [53]. 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).

В мультицентровом РДСПКИ, проведенном в гастроэнтерологических центрах США, Италии и Индии у 59 детей с СРК [54], была оценена эффективность пробиотика VSL#3 в сравнении с

Таблица 4

Результаты РКИ эффективности пробиотиков при СРК [54]

Штамм, доза	Авторы	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 лет)	6 нед	Уменьшение вздутия
<i>L. rhamnosus GG</i> и LC705, <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 LC705, <i>B. 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> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 1,2 · 10 ⁹ КОЕ/с	Guyonnet	274	6 нед	Значительное улучшение через 3 нед

плацебо в течение 6 недель, после чего в течение 6 недель проводилась смена групп. Исследование показало достоверно более высокую эффективность пробиотика в уменьшении симптомов СРК и улучшении качества жизни.

Большое РПКИ у детей в России, проведенное Е.А. Корниенко и соавт. [55], 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.

Мета-анализ 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 [56].

Степень рекомендаций: для облегчения симптомов синдрома раздраженного кишечника 2a для *LGG*, *S. boulardii*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. lactis*, *St. thermophilus* и *VSL#3*.

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 нед до 3–4 мес [57]. 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 ЛБ и увеличение газообразующих колиформ, а также более выраженные признаки воспаления слизистой оболочки кишечника [58]. Ряд РПКИ с использованием пробиотиков, 7 из них с *L. reuteri* DSM17938 [59] и 6 – с использованием смесей, обогащенных двумя пробиотическими штаммами *B. lactis Bb12* и *Str. thermophilus* [60], 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 ч, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось ни у одного ребенка [60].

Назначение *L. reuteri* DSM 17938 с первых дней жизни 589 новорожденным в течение 90 дней оказало существенное профилактическое воздействие и достоверно снизило частоту и выраженность ФР ЖКТ (срыгиваний, колик, запоров) к 3 мес в сравнении с плацебо [61].

Степень рекомендаций: для профилактики и лечения младенческих колик 1a для *L. reuteri* DSM 17938, *B. lactis Bb12* и *Str. thermophilus*.

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 мета-анализов 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 [62]. 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 мета-анализах Bin-Nun и др. [63] (*B. infantis* + *Str. thermophilus* + *B. bifidus*) и Lin и др. [64] (*L. acidophilus* + *B. infantis*), оказались наиболее эффективными [65]. Более поздний мета-анализ, опубликованный К. Alfaleh и соавт. в 2010 г., включавший 4 РКИ с общим количеством детей, равным 783, выявил статистически значимое снижение риска тяжелого НЭК и смертельного исхода ($p < 0,00001$) [67]. Оценивались следующие штаммы: *B. breve*, *S. boulardii*, смеси *Bifidobacterium* и *Streptococcus*, *LGG* и *L. acidophilus*. Кроме того, во всех исследованиях применение пробиотиков описывалось как безопасное и хорошо переносимое [62–66]. Еще одно исследование показало, что профилактическое применение *L. reuteri* вызвало 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 [67].

Таким образом, применение пробиотиков значительно снижает риск тяжелых форм НЭК и смертельных исходов.

Степень рекомендаций: для профилактики некротического энтероколита 1a для *B. breve*, смеси *Bifidobacterium* и *Streptococcus*, *LGG*, *L. acidophilus* и *L. reuteri* DSM 17938.

Пищевая аллергия

Возможности влияния пробиотиков на развитие пищевой аллергии обусловлены несколькими механизмами, это:

Эффективность перинатального назначения пробиотиков в профилактике пищевой аллергии у детей из группы риска

Пробиотики	Дизайн	Результаты	Авторы
<i>L. rhamnosus GG+B. breve Bb99+Propionibacterium freudenreichii spp. shermanii</i> + ГОС	Матери последний месяц беременности, их дети в течение 6 мес (+ГОС)	Снижение ОРЗ в течение 2 лет, снижение экземы в 2 и 5 лет (только у рожденных путем Кесарева сечения), повышение ЛБ и ББ в кале	Kuitunen M., Kukkonen K., et al. J. Allergy Clin. Immunol., 2009
<i>L. rhamnosus GG</i>	Матери 4 недели до родов и 6 мес после родов	Снижение атопической экземы в течение 7 лет, повышение TGFβ ₂ в молоке матерей	Kalliomaki M., Salminen S., et al. J. Allergy Clin. Immunol., 2007
<i>L. rhamnosus GG + B. lactis Bb12</i>	Матери 3 мес до родов и до конца кормления грудью	Небольшое повышение TGFβ ₂ только в молозиве, снижение сенсибилизации у детей	Boyle R.J., Mah L.J., et al. Clin. Exp. Allergy, 2008
<i>L. rhamnosus GG</i>	Матери в течение 36 недель до родов	Нет эффекта на иммунные показатели в пуповинной крови	Boyle R.J., Mah L.J., et al. Clin. Exp. Allergy, 2008
<i>L. rhamnosus GG</i>	Матери 4–6 недель перед родами и 6 мес после родов	Нет снижения случаев атопического дерматита	Kopp M.V., Goldstein M., et al. Clin. Exp. Allergy, 2008
<i>L. reuteri ATCC55730</i>	Матери 4 недели до родов, дети в течение 1 года	Снижение IgE-ассоциированной экземы в течение 2-го года, нет снижения общего кумулятивного риска экземы	Abrahamsson T.R., Jakobsson T., et al. J. All. Clin. Immunol., 2007
<i>L. rhamnosus HN001</i> или <i>B. animalis spp. lactis HN019</i>	Матери с 35 нед гестации до 6 мес кормления грудью	Снижение риска экземы только в группе <i>L. rhamnosus</i>	Niers L., Martin R., et al. Allergy, 2009
<i>B. bifidum W23, B. animalis spp. lactis W52, L. lactis W58</i>	Матери 6 недель до родов и дети до 1 года	Снижение проявлений дерматита только в течение первых 3 мес	Niers L., Martin R., et al. Allergy, 2009

ГОС – галактоолигосахариды.

- усиление барьерных функций кишечного эпителия и снижение его проницаемости;
- модификация аллергена за счет ферментации его микрофлорой;
- модуляция локального иммунного ответа.

В работах М. Kalliomaki, Е. Isolauri и соавт. [68] было показано достоверное снижение проявлений атопического дерматита при длительном назначении детям *L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb12*. В группе детей, получавших пробиотики, отмечено снижение CD4-лимфоцитов в крови и нарастание TGFβ. Rosenfeldt и соавт. [69] показали эффективность комбинации *L. rhamnosus 19070-2* и *L. reuteri DSM 122460* при лечении атопического дерматита. Однако не все работы продемонстрировали эффективность пробиотиков в лечении пищевой аллергии [70]. Замечено, что чем старше возраст пациента, тем меньший эффект оказывают пробиотики, что, вероятно, объясняется уже установившимся составом кишечного микробиома. Поэтому более перспективным представляется профилактическое действие пробиотиков у детей в раннем возрасте.

Осознание определяющей роли становления микробиоты кишечника новорожденного в формировании иммунологической толерантности послужило основанием для идеи перинатального назначения пробиотиков для первичной профилактики аллергии. В работе М. Kalliomaki и соавт. [71] прием LGG беременными женщинами с проявлениями атопии в анамнезе за 2–4 недели до родов и далее в течение 6 мес на фоне кормления ребенка позволил снизить частоту развития пищевой аллергии у детей в 2 раза по сравнению с контрольной группой. После этого целый ряд работ был посвящен изучению эффективности перинатальной профилактики пищевой аллергии с помощью пробиотиков. Результаты были неоднозначными (табл. 5). Исследование Н. Ismaili и соавт. [72] показало, что прием LGG в III триместре беременности не приводит к изменению состава кишечной микробиоты у младенцев на 7-й день жизни на фоне грудного вскармливания.

Недавний мета-анализ исследований профилактического назначения пробиотиков, прове-

денных с 2001 по 2009 гг., показал, что прием ЛБ беременными женщинами может быть полезен для профилактики атопического дерматита у детей в возрасте от 2 до 7 лет [73], но эффект разных штаммов существенно отличается [74].

Большинство экспертов соглашаются, что польза пробиотиков в лечении аллергии пока не достаточно подтверждена и результаты исследований весьма противоречивы. Поэтому для формирования определенного мнения необходимы дальнейшие исследования.

Степень рекомендаций для аллергии: для лечения – данные неубедительные, недостаточные; для профилактики аллергии у ребенка при назначении матери во время беременности и кормления грудью: 2с для *L. rhamnosus GG*, 3b для *B. animalis spp. lactis Bb12*, *L. reuteri*.

Безопасность и побочные эффекты пробиотиков

В целом, пробиотики признаны полностью безопасными (GRAS) и хорошо переносятся человеком. Однако в крайне редких случаях, в первую очередь, у иммунокомпромированных пациентов описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванного пробиотическими бактериями. Рассчитано, что риск бактериемии от принятых внутрь ЛБ составляет менее 1 на 1 млн случаев [75], а риск фунгемии от *S. boulardii* составляет 1 на 5,6 млн случаев [76]. 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.

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:

- острые кишечные инфекции легкой и средней степени тяжести, особенно вирусные, – профилактика и лечение;
- антибиотикоассоциированная диарея – профилактика;
- профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных колик;
- профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей;
- инфекция *H. pylori* – в качестве адъювантной терапии;
- воспалительные заболевания кишечника:

поучит и язвенный колит – для достижения и поддержание ремиссии.

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 РКИ.

Наиболее изученными и доказавшими свою эффективность и безопасность пробиотическими штаммами следует считать:

- *Lactobacillus rhamnosus GG*;
- *Bifidobacterium lactis bB12* (возможно сочетание с *Str. thermophilus*);
- *Saccharomyces boulardii*;
- *Lactobacillus reuteri*.

Однако даже при условии содержания в препарате этих штаммов, каждый препарат или продукт требует отдельной оценки своей клинической эффективности и безопасности.

Пробиотики в составе заменителей грудного молока. Одним из современных аспектов использования пробиотиков является включение их в состав заменителей грудного молока, предназначенных для вскармливания здоровых доношенных детей. Цель включения пробиотиков в состав детских смесей – оптимизация состава кишечной микробиоты у младенцев. В настоящее время установлены причины нарушения кишечной микробиоты у детей грудного возраста. К ним относятся оперативное родоразрешение, использование антибиотиков в период беременности и в постнатальном периоде, а также избыточный вес и гестационный диабет матери. Известно, что нарушение состава кишечной микробиоты в постнатальном периоде увеличивает риск аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также может привести к метаболическим нарушениям. Например, в экспериментальных и клинических исследованиях показано, что использование антибиотиков в постнатальном периоде сопровождается впоследствии увеличением количества жировой ткани с развитием избыточного веса и ожирения [77, 78]. Установлено также, что материнское молоко содержит большое количество бактерий, среди которых важное место занимают ББ и ЛБ [79].

Пробиотики в детских молочных смесях (*B. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. Longum*) увеличивают число собственных ББ, восстанавливают целостность кишечного барьера, увеличивают продукцию IgA, способствуют «оздоровлению» микробиоты.

Есть особые требования к включению пробиотиков в детские смеси. В отличие от пробиотиков в составе лекарственных средств, пробиотики, включаемые в состав продуктов, относятся только к группе ББ и ЛБ и не имеют резистентности к антибиотикам.

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965; 147: 747–748.
2. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal. Nutr. Health*. 1974; 29: 4–8.
3. 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>.
4. Madsen K, Jijon H, Jeung H, et al. DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF-kB. *Gastroenterology*. 2002; 122: A-64.
5. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 38: 365–374.
6. 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.
7. ANMAT. Alimentos Funcionales Probioticos. 2010. http://www.anmat.gov.ar/consumidores/alimentos/Alimentos_Funcionales_Probioticos.pdf. Accessed 30 Oct 2014.
8. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA*. 1996; 275: 870–876.
9. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, et al. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.* 2009; 4: 26–46.
10. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2011; 52 (2): 238–250.
11. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (Suppl. 2): 399s–405s.
12. 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>.
13. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (Suppl. 2): 175–191.
14. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15 (2): 301–312.
15. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection. *Gut*. 2003; 52 (Suppl. 7): 988–997.
16. Spinler JK, Tawelchotipatr M, Rognerud CL, et al. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*. 2008; 14: 166–171.
17. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (2): 293–296.
18. Rakoff-Naboum S, Paglino J, Eslami-Varzanch F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004; 118: 229–241.
19. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 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; 41 (Suppl. 1): 132–137.
21. Righy R, Kamm MA, Knight SC, et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL10. *Gut*. 2002; 50: A70.
22. Smits HH, Engering A, van Der KD, et al. Selective probiotic bacteria induce IL10-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; 115: 1260–1267.
23. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (3): 294–307.
24. Braat H, van Den BJ, 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.
25. Dalmasso G, Cotrez F, Imbert V, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1812–1825.
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. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB, et al. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25: 18–23.
28. Szajewska H, Setty M, Mru Kowicz J, Guandalinis S, et al. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 454–475.
29. 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.
30. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr.* 2006; 149: 367–372.
31. Leder K, Weller PF. Advice for travelers. *Treat. Guidel. Med. Lett.* 2004; 2 (21): 33–40.
32. Szajewska H, Albrecht P, Topszewska-Cabane A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus GG* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 431–436.
33. Sykora J, Valeskova K, Amlerova J. 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; 39: 692–698.
34. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N, et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition*. 2006; 22: 984–988.
35. Lionetti E, Miniello VL, Castellana SP, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1461–1468.
36. Sykora J. 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; 39: S400.
37. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, 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; 98: 127–131.
38. Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. М.: Гэотар-Медиа, 2011: 265 с.
39. Boonyaritichaijij S, Kuwabara K, Nagano J, et al. Long-term administration of probiotics to asymptomatic preschool children for either the eradication or the prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2009; 14: 202–207.
40. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, et al. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition*. 2003; 19: 716–721.
41. Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 1747–1751.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut*. 2012; 61: 646–664.
43. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 437–443.
44. Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic

preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 1202–1209.

45. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 12: CD007443.

46. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J. Crohn. Colitis*, 2011; 5: 115–121.

47. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis. Colon. Rectum.* 2007; 50: 2075–2078.

48. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1202–1209.

49. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2010; 6: CD001176.

50. Shen J, Zuo Z-X, Mao A-P, et al. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2014; 20 (1): 21–35.

51. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J. Crohn. Colitis.* 2008; 2: 24–62.

52. Потапов А.С., Алиева Э. И., Габруская Т.В. и др. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 18–30.

53. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Alim. Pharmacol. Therap.* 2008; 28 (4): 385–396.

54. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51 (1): 24–30.

55. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю., Кубалова С.С. и др. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. Вопросы практической педиатрии. 2011; 6 (5): 8–12.

56. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systemic review. *Gut.* 2008; 64: 654–667.

57. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84: 398–403.

58. Anabress J, Indrio F, Paes B, Al Faleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC. Pediatrics.* 2013; 13: 186.

59. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 126: e526–533.

60. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 55: 128–131.

61. 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:10.1007/jamapediatrics.2013.4367.

62. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2007; 369: 1614–1620.

63. 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.

64. Lin HC, Su HC, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005; 115: 1–4.

65. Wolvers D, Antoine JM, 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: 698S–712S.

66. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology.* 2010; 97: 93–99.

67. Hunter C, Dimagnila MA, Gul P, 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.

68. Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr. Opin. All. Clin. Immunol.* 2003; 3 (1): 15–20.

69. Rosenfeldt V, Benfeld E, Nilsen SD, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 389–395.

70. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36: 899–906.

71. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357: 1076–1079.

72. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr. Allerg. Immunol.* 2011; 119: 192–198.

73. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2012; 107: 1–6.

74. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, et al. Probiotics and food allergy. *Ital. J. Pediatr.* 2013; 39: 47.

75. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 775–780.

76. Karpa KD. Probiotics for *Clostridium difficile* diarrhea: putting it into perspective. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 1284–1287.

77. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158 (4): 705–721. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052.

78. Saari A, Virta L, Samkilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics.* 2015; 135: 617–626.

79. Cabrera-Rubio R, Collado M, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *AJCN.* 2012; 96: 544–551.