

Международная общественная организация
«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

**РЕКОМЕНДАЦИИ
для практикующих
врачей по применению
пробиотиков для лечения
и профилактики инфекционных
заболеваний у детей**

Санкт-Петербург
2025



ЛОБЗИН ЮРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, президент международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»



ГОРЕЛОВ АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, председатель правления Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского



ГРИЦЕНКО ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ

доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь объединенного ученого совета ОФИЦ УрО РАН



ЕРМОЛЕНКО КОНСТАНТИН ДМИТРИЕВИЧ

заведующий НИО кишечных инфекций ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета.



МИГАЧЕВА НАТАЛЬЯ БЕГИЕВНА

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, руководитель регионального отделения АДАИР



УСЕНКО ДЕНИС ВАЛЕРЬЕВИЧ

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, исполнительный директор Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, руководитель образовательного центра ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Международная общественная организация
«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

**Рекомендации для практикующих врачей
по применению пробиотиков для лечения
и профилактики инфекционных
заболеваний у детей**

Санкт-Петербург
2025

ISBN 978-5-4380-0356-4

УДК 615.24

Рецензенты:

Гусев Д.А. — д.м.н., профессор, главный врач клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Эсауленко Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, Россия)

Главный редактор:

Лобзин Ю.В. — д.м.н., профессор, академик РАН

Авторский коллектив:

Горелов А.В., Гриценко В.А., Ермоленко К.Д., Мигачева Н.Б., Усенко Д.В.

Рекомендации для практикующих врачей по применению пробиотиков для лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей. — Санкт-Петербург: МОО «ЕАОИБ», 2025. — 88 с.

Методические рекомендации посвящены вопросам применения пробиотиков у детей при инфекционных заболеваниях и связанных с ними состояниях. В документе рассмотрены современные подходы к использованию пробиотических препаратов с учетом их эффективности, безопасности и доказательной базы. Особое внимание уделено роли пробиотиков в восстановлении микробиоты кишечника, укреплении иммунитета и снижении риска осложнений при острых кишечных инфекциях, респираторных заболеваниях и других инфекционных состояниях. Представлены рекомендации по выбору пробиотиков, дозировкам, длительности применения и возрастным особенностям. Методические рекомендации предназначены для педиатров, инфекционистов, гастроэнтерологов и других специалистов, занимающихся лечением и профилактикой инфекционных заболеваний у детей.

© Коллектив авторов, 2025

© МОО «ЕАОИБ», 2025

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список сокращений | 4 |
| Введение | 7 |
| Классификация пробиотиков | 9 |
| Требования к обеспечению безопасности пробиотиков | 12 |
| Механизмы действия пробиотиков | 16 |
| Характеристика антагонистической активности пробиотических бактерий | 21 |
| Определение дозы и эффективности пробиотиков | 25 |
| Применение пробиотиков у детей..... | 26 |
| Применение пробиотиков при лечении кишечных инфекций.... | 32 |
| Применение пробиотиков для профилактики острых кишечных инфекций | 37 |
| Применение пробиотиков для профилактики и лечения диареи путешественников | 40 |
| Применение пробиотиков при лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи | 41 |
| Применение пробиотиков при лечении инфекции, вызванной <i>Helicobacter pylori</i> | 45 |
| Применение пробиотиков при лечении и профилактике острых респираторных инфекций | 48 |
| Применение пробиотиков при лечении функциональных расстройств органов пищеварения | 56 |
| Применение пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника | 59 |
| Применение пробиотиков при расстройствах пищевого поведения | 62 |
| Применение пробиотиков при лечении и профилактике аллергических заболеваний | 63 |
| Заключение | 67 |
| Приложения | 70 |
| Литература | 73 |

Список сокращений

- АА – антагонистическая активность
ААД – антибиотик-ассоциированная диарея
АБ – антибиотики
АБКМ – аллергия к белку коровьего молока
АТХК – анатомо-терапевтическая химическая классификация
б – батончик
БК – болезнь Крона
б/у – без указания штамма
ГОС – галактоолигосахариды
ДК – дендритные клетки
ДП – диарея путешественников
Ж – жидкость
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
И – инулин
ИФН – интерферон
К – капсулы
КК – капсулы кишечнорастворимые
КВ – капсулы вагинальные
КОЕ – колониеобразующая единица
КП – компульсивное переедание
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
Л – лактулоза
ЛРВМ – лиофилизат для приготовления раствора для приема
внутри и местного применения
ЛС – лекарственное средство
ЛСВ – лиофилизат для приготовления суспензии для приема
внутри
ЛСВМ – лиофилизат для приготовления суспензии для приема
внутри и местного применения
ЛФ – лекарственная форма
МИБП – медицинские иммунобиологические препараты
ММ – мазь для местного применения
НА – нервная анорексия

НБ – нервная булимия
НКВИ – новая коронавирусная инфекция
ОКИ – острые кишечные инфекции
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРИ – острые респираторные инфекции
ОСО – острый средний отит
ОФ – олигофруктоза
П – порошок для приготовления суспензии
ПВ – пищевые волокна
ПС – полисахариды
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РП – расстройства пищевого поведения
С – саше
СК – сироп с капсулами для приготовления суспензии
СП – саше-пакеты
СРК – синдром раздражённого кишечника
СупВ – суппозитории вагинальные
СупРВ – суппозитории ректальные и вагинальные
СФ – сироп во флаконах
Т – таблетки
ТЖ – таблетки жевательные
ТМ – тропомиозин
УД – уровень достоверности
ФОС – фруктоолигосахариды
ФРОП – функциональные расстройства органов пищеварения
ЯК – язвенный колит
ACG – American College of Gastroenterology (Американская коллегия гастроэнтерологов)
ATCC – American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых культур)
CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центр контроля заболеваний)
CD – Cluster of differentiation (Кластер дифференцировки)
CNCM – Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (Национальная коллекция культур микроорганизмов)

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)

EAEC – Enteroaggregative *Escherichia coli* (энтероагрегативные *Escherichia coli*)

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания)

EPEC – Enterotoxigenic *Escherichia coli* (энтеротоксигенные *Escherichia coli*)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

GRAS – Generally Recognized As Safe (в целом признаны безопасными)

IgG – Immunoglobulin G (иммуноглобулины G)

LGG – *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG

MUC-3 – membrane-tethered mucin 3 (мембранно-прикреплённый муцин 3)

НК-клетки – Natural killer cells (естественные киллеры)

NCIMB – National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria (Национальная коллекция промышленных, пищевых и морских бактерий)

QPS – Qualified Presumption of Safety (квалифицированная презумпция безопасности)

sIgA – Secretory Immunoglobulin A (секреторные иммуноглобулины A)

TLR – Toll-like рецепторы

Введение

Исследования влияния пробиотиков на организм человека начались в 1899 г., когда Генри Тиссье выделил *Bifidobacterium* spp. из фекалий младенца, находившегося на грудном вскармливании, с целью его применения у детей, страдавших диареей, для вытеснения протеолитических бактерий [1]. В 1907 г. Илья Ильич Мечников выдвинул гипотезу о положительном воздействии определённых микроорганизмов на здоровье человека [2]. Он предположил, что «кишечную аутоинтоксикацию» и связанное с ней старение можно предотвратить путём изменения состава микробиоты кишечника за счет замены протеолитических бактерий, которые производят токсичные вещества, включая фенолы, индолы и аммиак при переваривании белков, на сахаролитические микроорганизмы. В 1917 г. Альфред Ниссле выделил непатогенный штамм кишечной палочки из фекалий немецкого солдата, который не заболел энтероколитом во время вспышки шигеллеза. Полученный штамм *Escherichia coli Nissle 1917* явился примером нелактобациллярного пробиотика, входящего в состав такого препарата, как Мутафлор (Mutafloor) [3]. Его российским аналогом служит штамм *Escherichia coli* M-17, выделенный и охарактеризованный Леопольдом Генриховичем Перетцем в 1930 г. [4, 5]. Примерно в это же время в Японии Минуру Широта выделил штамм *Lactocaseibacillus paracasei* Shirota, который предназначался для борьбы с диареей [6]. Продукт с этим пробиотическим штаммом бактерий стал доступен с 1935 г. Всё это стало возможным благодаря уже упоминавшемуся французскому педиатру Анри Тиссье (Институт Пастера, Париж, 1899), который изолировал бактерии рода *Bifidobacterium* от младенцев, находившихся на грудном вскармливании, и обосновал возможность замещения этими бактериями протеолитических микроорганизмов, вызывающих диарею.

Новая эра изучения пробиотиков открылась в начале 2000-х гг. Так, в 2001 г. было завершено секвенирование генома бифидобактерии, что открыло современные возможности для изучения и использования этих бактерий в качестве пробиотиков. С развитием методов культивирования и идентификации микроорганизмов, внедрением в практику омиксных технологий (геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика), а также с расширением знаний о микробиоме человека, механизмах действия пробиотиков на клеточном уровне, включая взаимодействие с представите-

лями комменсальной микробиоты, синтезе биологически активных веществ и модуляции иммунного ответа, были пересмотрены и возможности применения пробиотиков.

На сегодняшний день опубликовано более 1500 научных работ, посвящённых разным аспектам изучения пробиотиков. Несмотря на это, интерес к данному вопросу не ослабевает, и на сегодняшний день проводится значительное количество исследований, раскрывающих новые аспекты применения пробиотиков в медицине.

Слово «Пробиотик» происходит от латинского *-pro* и греческого *-bio* и буквально означает «Для жизни». Впервые термин был введён немецким учёным В. Коллатом в 1953 г. для обозначения «активных веществ, необходимых для здорового развития жизни». В 1965 г. этот термин был использован Д.М. Лилли и Р. Стиллвеллом в другом контексте для обозначения «веществ, выделяемых одним организмом, которые стимулируют рост другого». Р. Фуллер в 1989 г. [7] конкретизировал и определил пробиотики как «живую микробную кормовую добавку, которая благотворно влияет на животное-хозяина, улучшая его кишечный микробный баланс» (табл. 1). В дальнейшем на основе предложенной концепции позитивных эффектов применения пробиотиков были разработаны другие лекарственные субстанции, также оказывающие благоприятное воздействие на микробиоценоз кишечника.

Таблица 1

Терминология пробиотиков и производных продуктов

| Термин | Значение |
|------------|--|
| Пробиотики | Апатогенные для человека микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микробиоты, приводящее к восстановлению функций органов и систем организма |
| Пребиотики | Не перевариваемые пищеварительными ферментами человека, но ферментируемые кишечной микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося таким образом пользу здоровью организма хозяина |

| Термин | Значение |
|----------------|--|
| Синбиотики | Продукты, которые имеют в своем составе пробиотические штаммы и пребиотические субстанции, обладающие свойствами как пробиотика, так и пребиотика |
| Метабиотики | Структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, в сочетании с их метаболитами и/или сигнальными молекулами, которые могут оптимизировать физиологические функции организма хозяина, метаболизм и поведенческие реакции, связанные с симбионтной микробиотой |
| Постбиотики | Неживые микроорганизмы и/или их компоненты, приносящие пользу для здоровья человека |
| Аутопробиотики | Собственная индигенная микробиота, введенная обратно в организм пациента с целью восстановления микробиоценоза |

В качестве пробиотиков чаще всего используются микроорганизмы родов *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. Кроме них применяют и другие виды бактерий (например, *E. coli* и *Bacillus* spp.), а также дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* (*S. boulardii*).

Спектр потенциальных микроорганизмов, рассматриваемых в качестве новых пробиотиков, продолжает увеличиваться [8]. Постоянно совершенствуются стратегии использования пробиотиков: расширяется спектр показаний для их применения, разрабатываются новые методы их доставки, происходит оптимизация дозировки пробиотических препаратов. Все это свидетельствует о том, что разработка и применение пробиотиков является одной из наиболее стремительно развивающихся областей современной медицинской науки.

Классификация пробиотиков

Пробиотические микроорганизмы идентифицируются на уровне рода, вида и штамма, который имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение (табл. 2).

Таблица 2

Номенклатура пробиотических микроорганизмов

| Род | Вид | Подвид | Обозначение штамма | Международный депонент штаммов | Название штамма | Продукт |
|---------------------------|------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <i>Bifidobacterium</i> | <i>longum</i> | <i>longum</i> | — | 7894 | | Аципол Форте/ Аципол Малыш |
| <i>Lactocaseibacillus</i> | <i>rhamnosus</i> | — | GG | ATCC 53103 | LGG | |
| <i>Bifidobacterium</i> | <i>animalis</i> | <i>lactis</i> | DN-173 010 | CNCM I-2494 | <i>Bifidus regularis</i> | Активиа |

Создание цифровых наименований штаммов пробиотиков необходимо для обеспечения объективной оценки их клинической эффективности: выявления связи изменения клинко-лабораторных показателей с применением конкретного штамма или комбинаций штаммов пробиотиков в определенной дозировке. Как следствие, клинические рекомендации по пробиотикам включают обоснование использования конкретных штаммов с установленными положительными эффектами при строго определенных состояниях, которое базируется на результатах проведенных клинических исследований. Некоторые штаммы могут обладать широким спектром разнообразных свойств, проявляя плейотропное/множественное действие, выражающееся в нейротропных, иммунобиологических и антимикробных эффектах.

В систематических обзорах пробиотики зачастую разделяют на моноштаммовые (содержащие в препарате один штамм микроорганизмов), двухштаммовые и мультиштаммовые (содержащие более 2 штаммов).

Применение двух- и мультиштаммовых пробиотиков основано на общности или наличии доказанного синергизма механизмов действия различных штаммов. Для ряда пробиотиков доказано наличие сходных механизмов действия разных штаммов, видов и даже родов пробиотических микроорганизмов.

Многие пробиотики демонстрируют тождественные функции при формировании колонизационной резистентности, регуляции транзита кишечного содержимого и нормализации нарушенной

микробиоты, реализуя эти эффекты посредством увеличения производства короткоцепочечных жирных кислот или снижения внутрипросветного pH в толстой кишке.

Следует, однако, отметить, что наличие данных об эффективности применения каждого из штаммов, включенных в состав мультиштаммового пробиотика, не является подтверждением его собственной эффективности, а заявленные эффекты конкретного пробиотического продукта должны быть подтверждены надлежащими клиническими исследованиями вне зависимости от количества использованных штаммов. Гетерогенность мультиштаммовых пробиотиков по составу входящих в них пробиотических бактерий может служить препятствием к их «включению/встраиванию» в состав резидентной микробиоты и приводить к росту числа побочных эффектов, особенно в сенсibilизированном или иммунопрометированном организме, поскольку вариabельная микробная масса препарата, а иногда и дополнительно включенные в его состав компоненты способны критически увеличить антигенную и микробную нагрузку на макроорганизм.

Подчеркнем определенную условность классификации пробиотиков по сфере их применения. Например, пробиотические составы, оказывающие положительный эффект в отношении психомоционального статуса, достаточно условно обозначаются термином «Психобиотики», а способные увеличивать продолжительность жизни — термином «Геронтобиотики».

К наиболее важным группам пребиотиков относятся полимеры фруктозы — фруктаны (инулин и фруктоолигосахариды), олигосахариды — углеводы, содержащие от 2 до 10 одинаковых или разных моносахаридных остатков (например, мономеры крахмала) и галактоолигосахариды — полимеры из 2—8 мономеров (галактозы) [9]. Аналогичными с пребиотиками свойствами обладают пищевые волокна, однако они традиционно выделяются в отдельную подгруппу [10].

Синбиотики разделяют на синергетические и дополнительные, в зависимости от свойств их пребиотического компонента. Синергетические синбиотики характеризуются наличием пребиотического субстрата, который стимулирует размножение и активность преимущественно входящих в его состав пробиотических микроорганизмов. К дополнительным синбиотикам относятся препараты,

в которых пробиотические и пребиотические компоненты приносят пользу организму человека независимо друг от друга [11].

Классификация метабиотиков является условной и основывается на их структурных свойствах. К метабиотикам относятся инактивированные микробные клетки, компоненты клеточной стенки бактерий (в том числе липополисахариды, пептидогликаны и их производные) и метаболиты микробного происхождения — короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), бактериоцины, энзимы, аминокислоты с разветвленной цепью, углеводы (например, тейхоевые кислоты), органические кислоты, витамины и другие молекулы. Наиболее широко применяемыми метабиотиками являются инактивированные микробные клетки пробиотических штаммов [12–14].

Требования к обеспечению безопасности пробиотиков

Перед применением в клинической практике бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными (желательно молекулярно-генетическими) методами с обязательным определением их функциональной активности. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях *in vitro*, *in vivo* на животных и в 1-й фазе клинических исследований [15, 16]. Только штамм с расшифрованным механизмом действия, эффективность которого доказана по меньшей мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), может быть отнесен к группе пробиотиков (приложение 1). Микроорганизмы могут быть включены в группу пробиотических препаратов, если соответствуют следующим критериям [16]:

- способность выживать при пассировании через желудочный тракт, что предполагает их резистентность к соляной кислоте и желчи;
- способность к адгезии на эпителиальных клетках кишечника с последующей колонизацией;
- положительное стабилизирующее воздействие на кишечную микрофлору;
- апатогенность;
- антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре;

- сохранение жизнеспособности как в пищевых продуктах, так и в процессе получения фармакопейных лиофилизированных препаратов;
- быстрое размножение при колонизации кишечного тракта;
- способность к персистенции с проявлением штаммовых свойств;
- стабильность при хранении (сохранение жизнеспособности бактерий при длительном сроке хранения).

При выборе культур производственных штаммов необходимо учитывать следующие технологические критерии, по которым должны оцениваться штаммы [30, 31]:

- пробиотический штамм должен обладать высокой скоростью роста, размножения, способностью к быстрому накоплению бактериальной биомассы (не менее $(1 - 2 \times 10^9)$ КОЕ/мл) и различных биологически активных веществ;
- быть безвредным для людей, животных и окружающей среды;
- быть стабильным в отношении продуктивности и требований, определенных технологическими условиями культивирования;
- хорошо расти при использовании сравнительно дешевых и остушных питательных сред;
- обладать устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов длительного хранения — не менее 1 года.

Большинство клинических исследований, посвященных изучению безопасности пробиотиков, свидетельствует об отсутствии побочных эффектов от их применения в популяции в целом. В некоторых исследованиях можно найти указания на умеренный дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (вздутие, распирание, тошнота, изменения вкусовых ощущений) [18–20].

В обзоре R. Costa, посвященном изучению безопасности пробиотиков у скомпрометированной группы населения (дети, беременные женщины, пожилые, больные воспалительными заболеваниями кишечника, пациенты с иммунодефицитными состояниями, недоношенные новорожденные), зафиксированы 2 случая тяжелых побочных эффектов, развившихся в связи с приемом пробиотиков [17].

На сегодняшний день, согласно требованиям ВОЗ, безопасность каждого нового штамма пробиотика должна быть доказана в исследованиях, изучающих его антибиотикорезистентность, токсигенность, гемолитическую и метаболическую активность (например, способность продуцировать D-лактат, деконъюгировать желчные кислоты) [18].

Применение пробиотиков теоретически может привести к следующим побочным эффектам:

- развитие системных инфекций;
- активизация потенциально опасных метаболических путей (например, чрезмерный синтез D-лактата);
- гиперстимуляция иммунной системы с развитием аутоиммунных заболеваний.

Штаммы, безопасность которых подтверждена, получают статус GRAS (Generally Recognized As Safe – в целом признаны безопасными), утверждаемый Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США, или статус QPS (Qualified Presumption of Safety – квалифицированная презумпция безопасности), утверждаемый Европейским агентством по безопасности продуктов питания. В случае, если производитель решит использовать в составе своих продуктов штаммы, уже получившие статус безопасности, дополнительных исследований, доказывающих безопасность продукта, не потребуется [19].

Столь требовательное отношение к безопасности пробиотических продуктов связано с тем, что на сегодняшний день уже описано 33 случая развития фунгемии, вызванной *Saccharomyces cerevisiae* (или *Saccharomyces boulardii*), у пациентов, принимавших данный пробиотик [20, 21]. Известно как минимум о 8 случаях бактериемии, ассоциированных с приемом пробиотиков, содержащих лактобациллы. Кроме развития системных инфекций, прием пробиотиков может быть потенциально опасен развитием ацидоза в связи с чрезмерным образованием D-лактата бактериальными ферментами. Клетки человека плохо метаболизируют D-лактат, поэтому его активная продукция может приводить к развитию метаболического ацидоза, особенно у новорожденных и детей с синдромом короткой кишки, в связи со сниженной экскреторной функцией почек и повышением кишечной проницаемости [22, 23]. Факт влияния пробиотиков на функционирование иммунной системы

хозяина заставляет предположить возможность чрезмерной стимуляции иммунного ответа и развития аутоиммунных или воспалительных реакций в ответ на прием пробиотических бактерий. И хотя в клинической практике такие случаи не зафиксированы, опасения на этот счет остаются [23, 24].

Таким образом, несмотря на то, что применение пробиотиков в большинстве случаев не ассоциировано с развитием побочных эффектов, они не рекомендованы пациентам с центральным венозным катетером, находящимся в стационаре в тяжелом состоянии, больным с иммунодефицитными состояниями, недоношенным новорожденным, больным с синдромом короткой кишки, больным с поражениями клапанного аппарата сердца [26, 27].

С позиций Государственной фармакопеи Российской Федерации, пробиотики и метабиотики определяются единым классом препаратов, при этом метабиотики предлагаются к рассмотрению в качестве разновидностей пробиотиков. Данные препараты идентифицируются как иммунобиологические лекарственные препараты, которые содержат живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы (зубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, а также продукты их жизнедеятельности или факторы роста для микробов нормофлоры (пребиотики) и их рациональные комбинации друг с другом (синбиотики). Вышеуказанные препараты должны соответствовать фармакопейным требованиям получения производственного штамма и его посевного материала для формирования производственной биомассы, а также требованиям качества лекарственного средства (ЛС) для определенной лекарственной формы [28].

Зарегистрированный в качестве ЛС пробиотик или метабиотик должен быть отнесён к определенной фармакотерапевтической группе (например, пробиотик, зубиотик, противодиарейное средство, пробиотик или зубиотик из группы медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП-пробиотик или МИБП-зубиотик), другие иммуномодуляторы и пр.) и классифицироваться в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХК). Зарегистрированные в качестве ЛС на территории РФ пробиотики имеют следующие коды АТХК: сахаромицеты *Boulardii* (A07FA02), противодиарейные микроорганизмы (A07FA),

лактобациллы (G01AX14), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту (A07FA01), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами (A07FA51), другие иммуномодуляторы (L03A). Зарегистрированные в качестве ЛС метабиотики относятся к следующим категориям АТХК: противодиарейные средства (A07FA), иммуностимулирующие препараты на основе бактериальных лизатов (R07AX), стимулятор лейкопоэза (V03AF) и другие иммуномодуляторы (L03, L03A). Некоторые из зарегистрированных в качестве ЛС препаратов могут иметь одинаковый состав, но при этом отличаться по АТХК и принадлежности к фармакотерапевтической группе.

Механизмы действия пробиотиков

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Механизмы действия пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микрофлоры человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида и штамма. Ниже представлены основные механизмы действия и функции пробиотиков [10, 29 – 31]:

- предотвращение адгезии чужеродных микроорганизмов (конкуренция за сайты связывания на эпителии кишечника);
- конкуренция за пищевые субстраты;
- антагонистическая активность в отношении патогенов за счет продукции антимикробных субстанций (бактериоцины, в том числе лантипептиды и микроцины, мурамидаза/лизоцим, пероксид водорода);
- продукция цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины);
- ацидификация толстокишечного содержимого;
- стимуляция иммунного ответа на патогены (синтез sIgA, IgG, повышение синтеза макрофагами и Т-клетками цитокинов, усиление фагоцитоза);
- продукция ферментов, обеспечивающих гидролиз клетчатки, белков, жиров, углеводов/крахмала, деконъюгацию желчных кислот;
- синтез витаминов, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот;

- укрепление цитоскелета (экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюдина);
- снижение проницаемости кишечного барьера (фосфорилирование белка межклеточных соединений);
- повышение синтеза муцина (стимуляция гена МUC-3).

Таким образом, применение пробиотических штаммов способно предотвращать колонизацию ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их размножения вследствие конкуренции за питательные вещества и сайты прикрепления на эпителиальных клетках, а также путём синтеза ряда антибактериальных метаболитов, антагонистически активных в отношении патогенов (органические кислоты, бактериоцины, амины и т.д.). Сочетание многообразных механизмов симбиотического действия пробиотиков и собственных иммунобиологических факторов защиты макроорганизма лежит в основе феномена повышения его колонизационной резистентности.

Метаболизм пищевых компонентов, эндогенных и экзогенных молекул

Находясь в просвете кишечника, пробиотики метаболизируют компоненты пищи (например, растительные волокна) и некоторые другие субстанции (в том числе первичные желчные кислоты и лактат) за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. К таким ферментам, в частности, относятся β -галактозидаза (осуществляет гидролиз β -галактозидов в моносахариды) и гидролаза желчных солей (участвует в деконъюгации желчных кислот и их солей) [9].

Некоторые пробиотические штаммы способны метаболизировать ксенобиотики — чужеродные организму человека экзогенные химические вещества, не входящие в его естественный круговорот веществ. К таковым относятся пестициды, синтетические красители, лекарственные препараты и другие химические агенты [10].

Продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорга-

низма. В первую очередь, к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [32].

В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы — допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин [33].

Кроме того, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан (незаменимая аминокислота, является предшественником серотонина) [34] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека, — рибофлавин (витамин В2), кобаламин (витамин В12) и фолиевую кислоту [35].

Иммунологические эффекты пробиотиков

Механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему человека к настоящему времени достаточно хорошо изучены. Пробиотики способны оказывать воздействие как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, реализуя свои эффекты на всех уровнях взаимодействия с эпителиальными и иммунокомпетентными клетками [36].

Пробиотические штаммы, с одной стороны, распознаются дендритными клетками (ДК), регулирующими адаптивный иммунный ответ, с другой стороны, вызывают активацию поверхностных эпителиальных рецепторов врожденного иммунитета (Toll-like рецепторов — TLR). В обоих случаях происходит активация каскада иммунологических реакций, характеризующегося выработкой различных цитокинов и хемокинов, передачей сигналов другим иммунным клеткам (моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки), сопровождающейся повышением их функциональной активности, а также усилением образования секреторного IgA [37]. Кроме того, положительное влияние пробиотиков на кишечный мукозальный иммунитет связано с повышением продукции клетками слизистой оболочки муцинов, белков плотных соедине-

ний и увеличением количества бокаловидных клеток и клеток Панаэта. Именно эти механизмы лежат в основе эффектов усиления локальной и системной противоинойфекционной защиты организма, продемонстрированных при применении различных пробиотических штаммов, среди которых наиболее хорошо изученными в отношении влияния на иммунитет являются *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG [38].

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведёт к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном, интерлейкина-4 и интерлейкина-10). Адекватный уровень противовоспалительных цитокинов определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь, Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [30, 36]. Такая способность пробиотиков регулировать Т-клеточную дифференцировку и усиливать созревание и дифференцировку дендритных клеток является ключевым фактором, определяющим их влияние на формирование иммунологической толерантности, в том числе оральной, и потенциальную возможность использования в клинической практике с целью профилактики и лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний [39].

За счет вышеуказанных механизмов пробиотики способны оказывать эффект практически на все органы и системы человека. Однако пробиотические микроорганизмы не способны устойчиво колонизировать ЖКТ человека, поэтому развитие данных эффектов во многом определяется временем экспозиции пробиотиков и их активностью в толстой кишке [40].

Влияние пребиотиков и метабиотиков на комменсальную микробиоту

Пребиотики могут изменять состав и функцию кишечной микробиоты за счет избирательной стимуляции роста и размножения определенных видов бактерий, выступая для них в роли пищевых субстратов [41]. Например, фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды метаболизируются преимущественно

представителями родов *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а крахмал и фруктаны ферментируются бактериями родов *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*. В результате бактериального метаболизма в толстой кишке образуются КЦЖК, низкомолекулярные соединения (например, метан, сероводород, сульфиды) и другие метаболиты, являющиеся пищевым субстратом для других микроорганизмов [42]. Пребиотические компоненты синергетических синбиотиков избирательно стимулируют рост и размножение не только представителей микробиоты макроорганизма, но и пробиотических штаммов, входящих в их состав [43]. При ферментации пребиотиков комменсальными бактериями образуются кислоты, которые снижают pH среды в толстой кишке и тем самым влияют на состав и функцию кишечной микробиоты (в частности, уменьшая количество *Bacteroides* и стимулируя образование бутирата представителями *Firmicutes*).

Общее число потенциальных метабиотиков и их механизмы действия окончательно не изучены. Выступая в роли эффекторных молекул, метабиотики оказывают местный и системный эффект за счет схожих с пробиотиками механизмов. Например, КЦЖК и компоненты бактериальных клеток способны влиять на иммунные клетки толстой кишки и регулировать местный и системный иммунный ответ, а бактериоцины — поддерживать колонизационную резистентность и подавлять межклеточную коммуникацию патогенных микроорганизмов. Метабиотики, представленные бактериальными ферментами, способны также осуществлять метаболическую функцию, схожую с пробиотиками. Бактериальные метаболиты в составе метабиотиков (например, полисахариды с разветвленной цепью, органические кислоты, пептиды, фолаты) способны выступать в роли пищевых субстратов для некоторых комменсальных микроорганизмов и влиять на их размножение и активность, что характерно для пребиотиков [12].

Некоторые метабиотики способны выступать в качестве метаболических и сигнальных молекул, предшественников или ко-факторов биоактивных соединений, оказывающих непосредственное влияние на физиологические процессы в организме человека (например, нейротрансмиттеры микробного происхождения) [44].

Характеристика антагонистической активности пробиотических бактерий

Одним из современных направлений в медицинской микробиологии, объясняющих сложные взаимодействия в бактериальных ассоциациях, является концепция ассоциативного симбиоза, согласно которой симбиоз хозяина и микроорганизмов – многокомпонентная система, в которой, кроме хозяина и доминантных микро- симбионтов, участвуют ассоциативные симбионты, выполняющие значительную роль в формировании и обеспечении стабильности и продуктивности симбиоза в целом [45].

Взаимодействие пробиотических бактерий в микробных ассоциациях может выражаться в изменении их антагонизма и ростовых характеристик. Механизмы микробной регуляции взаимодействия могут быть различны. К усилению антагонистических свойств культуры могут приводить как условия улучшения её метаболических и ростовых характеристик [46], так и действие специфических индукторов (табл. 3).

Таблица 3

Известные механизмы и эффекты взаимодействия между штаммами пробиотиков [29, 40, 46–53]

| Штамм пробиотика | Штамм-ассоциант | Тип взаимодействия | Механизм взаимодействия | Последствия для макроорганизма |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Lactocasei-bacillus rhamnosus</i> | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | Синергизм | Снижение pH среды | Улучшение усвоения кальция |
| <i>Bifido-bacterium bifidum</i> | <i>Bifido-bacterium longum</i> | Антагонизм | Конкуренция за питательные вещества | Снижение эффективности каждого штамма |
| <i>Lactocasei-bacillus rhamnosus</i> | <i>Bifido-bacterium longum</i> | Синергизм | Снижение pH среды, усиление адгезии | Системные противопалительные эффекты |
| <i>Lactocasei-bacillus rhamnosus</i> | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | Синергизм | Снижение pH среды | Улучшение усвоения кальция |

Окончание таблицы 3

| Штамм пробиотика | Штамм-ассоциант | Тип взаимодействия | Механизм взаимодействия | Последствия для макроорганизма |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---|--|
| <i>Lactocasei-bacillus casei</i> | <i>Lactiplanti-bacillus plantarum</i> | Синергизм | Совместный синтез витаминов | Системные метаболические эффекты |
| <i>Streptococcus thermophilus</i> | <i>Lactobacillus bulgaricus</i> | Синергизм | Усиление ферментативной активности | Системные метаболические эффекты |
| <i>Bifidobacterium animalis</i> | <i>Bifidobacterium breve</i> | Антагонизм | Конкуренция за ресурсы, выделение антимикробных веществ | Снижение эффективности каждого штамма |
| <i>Limosilactobacillus reuteri</i> | <i>Lactobacillus gasseri</i> | Синергизм | Поддержка барьерной функции кишечника | Профилактика диарей |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | <i>Bifidobacterium bifidum</i> | Синергизм | Увеличение выработки молочной кислоты | Поддержание здоровой микрофлоры |
| <i>Bifidobacterium breve</i> | <i>Bifidobacterium longum</i> | Синергизм | Усиление выработки антител к инфекционным агентам | Повышение эффективности иммунного ответа |

К настоящему времени накоплены обширные данные о взаимодействии микроорганизмов в ассоциациях, приводящем к стимуляции ростовых и антагонистических свойств бактерий [54].

Помимо стимуляции антагонистической активности (АА), наблюдали и её ингибирование. Это может быть связано с инактивацией бактерией-ассоциантом антимикробных факторов [55, 56]

или с отрицательным влиянием на метаболизм антагониста бактерии-ассоцианта, например, за счет её антимикробных веществ (табл. 4).

Взаимодействие пробиотических бактерий приводит к изменению их антимикробных и ростовых свойств. Подобные эффекты позволяют рассматривать комбинации штаммов пробиотиков, в которых взаимодействующие штаммы-симбионты могут выполнять различные функции — доминантного антагониста, ассоцианта-стимулятора, служат моделью для создания новых, в первую очередь двухштабмовых пробиотиков.

В последние годы всё большее внимание уделяется изучению взаимодействий между различными штаммами пробиотиков и их комбинациями для достижения оптимальных оздоровительных эффектов. Некоторые штаммы пробиотиков могут усиливать действие друг друга, что приводит к улучшению ферментации, повышению выработки метаболитов (в первую очередь КЦЖК). В некоторых случаях одни штаммы могут подавлять рост или активность других, что может негативно влиять на эффективность пробиотической терапии. Антагонистическая активность может проявляться в конкуренции за ресурсы, что приводит к снижению численности менее конкурентоспособных штаммов. Некоторые пробиотические штаммы могут взаимодействовать с клетками иммунной системы, стимулируя или угнетая различные иммунные реакции, что важно для поддержания баланса микрофлоры и обеспечения эффективного иммунного ответа.

Использование двухштабмовых пробиотиков имеет ряд преимуществ:

1. Улучшение терапевтического эффекта: комбинирование разных штаммов может привести к более выраженному лечебному эффекту по сравнению с применением одиночного штамма. Например, одна культура может способствовать улучшению пищеварения, в то время как другая поддерживает иммунный ответ [62].

2. Устойчивость к неблагоприятным условиям: смешанные культуры могут быть более устойчивыми к изменениям в окружающей среде кишечника, что увеличивает вероятность успешной колонизации. В частности, было показано, что лактобактерии и бифидобактерии наиболее эффективно способствуют снижению

Таблица 4

Взаимодействия между штаммами пробиотиков [1, 6, 7, 11, 15, 18, 29, 36, 41, 47–50, 57–61]

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| Штамм / Штамм | <i>L. rham-nosus</i> | <i>L. rham-nosus</i> | <i>B. bifidum</i> | <i>L. casei</i> | <i>S. thermo-philus</i> | <i>B. animalis</i> | <i>L. reuteri</i> | <i>L. acidophilus</i> | <i>B. breve</i> | <i>L. salivarius</i> | <i>E. faecium</i> | <i>L. fermentum</i> | <i>B. longum</i> | <i>S. boulardii</i> | <i>L. plantarum</i> |
| <i>L. rham-nosus</i> | – | С | С | С | С | А | Н/У | С | С | А | С | С | С | С | С |
| <i>B. bifidum</i> | С | А | С | А | С | С | А | С | С | А | А | А | С | С | А |
| <i>L. casei</i> | С | С | С | – | С | С | Н/У | С | С | С | С | С | С | С | С |
| <i>S. thermo-philus</i> | С | С | – | С | – | А | Н/У | С | С | А | А | А | А | С | С |
| <i>B. animalis</i> | А | С | С | С | А | – | А | С | С | А | А | А | С | С | А |
| <i>L. reuteri</i> | Н/У | Н/У | А | Н/У | Н/У | А | – | С | С | Н/У | С | С | С | С | С |
| <i>L. acidophilus</i> | С | С | С | С | С | С | С | – | С | С | А | С | С | С | С |
| <i>B. breve</i> | С | С | С | С | С | С | С | С | – | А | А | А | С | С | Н/У |

С – синергизм (усиление положительного эффекта другого штамма), А – антагонизм (один штамм подавляет рост или активность другого), Н/У – эффекты взаимодействия не установлены или противоречивы.

адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [63].

3. Расширение спектра антагонистического действия: комбинация пробиотиков может обеспечить защиту против большего числа патогенов и расширить спектр метаболических процессов, на которые пробиотик оказывает воздействие.

Полученные данные о микробной регуляции свойств микроорганизмов открывают перспективы для разработки нового класса пробиотиков. Эти пробиотики могут быть основаны на способности определенных микроорганизмов усиливать защитный потенциал индигенной микрофлоры индивидуума, что позволит улучшить здоровье и повысить устойчивость к инфекционным агентам.

Определение дозы и эффективности пробиотиков

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять $10^8 - 10^9$ колониеобразующих единиц (КОЕ) [64], однако эффективная доза пробиотика в сутки может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска. Определение оптимальной дозировки должно основываться на результатах клинических исследований, демонстрирующих развитие ожидаемых благоприятных эффектов конкретного штамма пробиотика в указанной дозе.

Сохранение жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности пробиотика и синбиотика также является необходимым условием для его эффективного применения. Другим немаловажным фактором, определяющим выживаемость пробиотических микроорганизмов и поступление достаточного количества КОЕ в толстую кишку, является агрессивная среда верхних отделов пищеварительного тракта: высокая кислотность, пищеварительные ферменты и соли желчных кислот [28, 64].

Инструментом скрининга для определения выживаемости потенциальных пробиотиков в верхних отделах ЖКТ служат тесты *in vitro*, воспроизводящие условия его проксимальных отделов и способные помочь определению оптимального количества КОЕ в пробиотике. Несмотря на многообразие лекарственных форм (капсулы, таблетки, саше, назальные спреи и пр.), преимущественной формой доставки пробиотических штаммов в толстую кишку

служат капсулы и микрокапсулы, изготовленные из синтетических, полусинтетических или натуральных полимеров, обеспечивающие сохранность пробиотических штаммов в агрессивной среде верхних отделов пищеварительного тракта и последовательное их высвобождение на протяжении ЖКТ в метаболически активном состоянии [65].

Применение пробиотиков у детей

В последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к пробиотикам как к инструменту поддержания здоровья, профилактики и лечения инфекционных заболеваний, а также снижения тяжести и частоты постинфекционных осложнений у детей.

Детский организм, находясь на этапе активного роста и развития, особенно чувствителен к изменениям микробиоты (дисбиотические сдвиги). Правильное формирование и поддержание здоровья кишечной микробиоты играет важную роль в укреплении иммунной системы, улучшении пищеварения и метаболизма, а также в предотвращении инфекционных и аллергических заболеваний. Пробиотики могут стать мощным инструментом для достижения этих целей, предоставляя уникальные возможности для коррекции дисбаланса микробиоты и поддержки общего состояния здоровья.

Применение пробиотиков у детей основано на анализе их клинической эффективности в различных возрастных группах. Пробиотики у детей продемонстрировали высокую эффективность при широком спектре состояний [7, 48, 53, 57, 60, 66, 67]:

- лечение и профилактика кишечных инфекций;
- снижение побочных эффектов при приеме антибиотиков;
- лечение и профилактика антибиотик-ассоциированной диареи;
- комплексная терапия аллергопатологии;
- лечение и профилактика острых респираторных инфекций;
- коррекция функциональных расстройств органов пищеварения;
- комплексная терапия инфекций мочевыводящих путей;
- эрадикация *Helicobacter pylori*;
- лечение воспалительных заболеваний кишечника;

- коррекция нарушений переваривания различного генеза;
- лечение некротического энтероколита;
- профилактика системных инфекций.

В настоящий момент проводятся исследования с целью изучения возможной пользы от применения пробиотических препаратов в комплексном лечении таких патологических состояний, как первичные и вторичные иммунодефициты [68, 69], ожирение [70], сахарный диабет 2 типа [71], хронический болевой синдром [72].

В России зарегистрировано более 20 пробиотических препаратов, содержащих различные штаммы микроорганизмов определенных родов и видов: *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardii* (табл. 5, 6).

Таблица 5

Микроорганизмы в составе пробиотических препаратов, зарегистрированных на территории РФ в качестве ЛС [73]

| Род | Вид | Штаммы, рекомендованные взрослым | Штаммы, рекомендованные детям |
|----------------------|--------------------|--|--|
| <i>Lactobacillus</i> | <i>acidophilus</i> | б/у ^К ; КЗШ24 ^К , АСВМ; Т, СунВ; 100аш ^{АСВМ, СунВ, Т} ; LaСН-2 ^{КВ} НК1 ^{КВ, АСВМ} , Т, СунВ. НК2 ^{КВ} ; НК25 ^{КВ} ; НК12 ^{КВ} НК1 + НК2 + НК5 + НК12 К | КЗШ24 ^{АСВМ, Т} ; 100аш ^{АСВМ, Т, К} ; АСВМ, Т НК1, НК2, НК5, НК12 ^К НК1 + НК2 + НК5 + НК12 К |
| | <i>casei</i> | | |
| | <i>rhamnosus</i> | б/у ^{КВ} | – |
| | <i>doderleini</i> | б/у ^{КВ} | – |
| | <i>fermentum</i> | 90Т-С4 ^{АСВМ} | б/у ^К ; 90Т-С4 ^{АСВМ} |
| | <i>plantarum</i> | б/у ^{К, ПВ} ; 8Р-А3 ММ, ^К , АСВМ, СунВ | б/у ^{К, ПВ} ; 8Р-А3 ^{АСВМ} |
| <i>rhamnosus</i> | – | GG ^{ТЖ} | |

Окончание таблицы 5

| Род | Вид | Штаммы, рекомендованные взрослым | Штаммы, рекомендованные детям |
|------------------------|------------------|---|---|
| <i>Bifidobacterium</i> | <i>animalis</i> | — | Bb-12 ^{ТЖ} |
| | <i>bifidum</i> | б/у ^{К, АСВМ, ПВ, ПВМ, № 1 К, ММ, ПВ, СупРВ, 1 АРВМ, АСВ, АСВМ, СупРВ,} 791 ^{К, АРВМ, АСВМ, СупРВ} | б/у ^{К, АСВМ, ПВ, ПВМ, № 1 К, ПВ, СупРВ,} 1 ^{АРВМ, АСВ, АСВМ, СупРВ,} 791 ^{К, АРВМ, АСВМ, СупРВ} |
| | <i>longum</i> | б/у ^{КК} | б/у ^{КК} |
| <i>Escherichia</i> | <i>coli</i> | М-17 ^{АСВ} | М-17 ^{АСВ} |
| <i>Enterococcus</i> | <i>faecium</i> | б/у ^{КК} | б/у ^{КК} |
| <i>Saccharomyces</i> | <i>boulardii</i> | CNCM I-745 ^{К, ПСВ} | CNCM I-745 ^{К, ПСВ} |

Таблица 6

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ в качестве БАД [73]

| Род | Вид | Штаммы, лекарственная форма |
|------------------------------------|---|--|
| <i>Lactobacillus</i> | <i>acidophilus</i> | б/у ^{ж, к, п, т} ; 1К ^ж ; 10 ^ж ; 38 ^ж ; 57S ^{к, т} ; 100 АШ ^{ж, к, т} ; А-91 ^{т, п} ; В-1660 ^{к, п, с, т} ; В-5863 ^к ; CUL-21 ^т ; CUL-60 ^т ; D-75 ^{к, т} ; D-76 ^{к, т} ; DSM-11378 ^п ; Er 317/402 (NARINE) ^{к, т} ; FloraActive 32418 (DSMZ 32418) ^{к, с} ; Н-91 ^{т, п} ; НА-122 ^к ; ИК ^ж ; ИК (В-2991) ^ж ; КЗШ ^ж ; КЗШ24 ^к ; КЗШ24 ^{к, п, с} ; LA3 ^к ; La-5 ^{к, п, с} ; La-14 ^{ж, к, п, с, т} ; LA-G80 ^к ; LHM-SBT-208 ^к ; LLA -01 ^п ; NCFM ^{с, сп} ; NCFM ^с (А ^{ТСС} SD 52210) ^к ; NK-1 ^{ж, к, п, с} ; N.V. Ep 317/402 ^{ж, к, п, т} ; PXN 35 ^{к, п} ; Rosell-52 ^к ; ТНТ 030101 ^к ; W22 ^к ; W37 ^к ; W55 ^к ; БА ^{ТЗ} ^к ; ИНМИА-9602 |
| | | ИНМИА-9602 ^т ; С6 ^ж |
| | <i>brevis</i> | б/у ^т |
| | <i>bulgaricus</i> | б/у ^{к, п, т} ; НА-137 ^к ; PXN 39 ^к ; Selur 19 ^к ; Selur 6 ^к |
| | <i>delbrueckii</i> | TS1-06 ^к |
| <i>delbrueckii ssp. bulgaricus</i> | б/у ^{к, т} ; LB-G40 ^к | |

Продолжение таблицы 6

| Род | Вид | Штаммы, лекарственная форма |
|------------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Lactobacillus</i> | <i>casei</i> | б/у ^{ж,к,п,т} ; 431 ^п ; В-5724 ^к ; BGP93 ^к ; ВМ-09 ^с ; BPL4 ^к ; С1 ^ж ; СBT (1) ^с ; HA-108 ^к ; KHM-12 ^{к,п,с} ; Lc-11 ^{к,с} ; LCM-CBT-208 ^к ; LC-G11 ^к ; PXN 24 ^п ; PXN 37 ^к ; THT 030401 ^к ; Сб ^{к,т} |
| | <i>fermentum</i> | б/у ^ж ; 39 ^ж ; 90TC-4 ^ж ; PXN 44 ^к ; TS3-06 ^к |
| | <i>gasseri</i> | б/у ^т ; KS-13 ^{к,т} ; LAC-343 ^к ; LG-G12 ^к ; PA 16/8 ^т ; Selur 20 ^к |
| | <i>helveticus</i> | б/у ^{к,п,т} ; B-842 ^{п,с,т} ; B-1660 ^{к,с} ; NK1 ^ж ; LA 102 ^с ; LH-G51 ^к ; PXN 45 ^к ; БА ^т 4 ^к |
| | <i>lactis</i> | lactis ^{к,п,т} ; Bi-07 ^к |
| | <i>paracasei</i> | б/у ^т ; CNCM I-1572 ^к ; CUL-08 ^п ; DSM 11358 ^п ; CNCM I-1572 ^с ; Lpc-37 ^с ; Lpc-37 (ATCC SD 5275) ^к ; W20 ^к |
| | <i>paracasei subsp. paracasei</i> | б/у ^к ; 431 [Ⓞ] (ATCC 55544) ^{сп} ; Lpc-G110 ^к |
| | <i>plantarum</i> | б/у ^{ж,к,п,с,т} ; 8P-A3 ^{ж,к,п,с,т} ; 336D ^к ; 299v (DSM 9843) ^к ; B-3962 ^к ; СB ^т LP3 ^с ; CECT 4528 ^п ; CETC7484 ^к ; CETC7485 ^к ; HA-119 ^к ; IN-0111 (SD 5209) ^к ; Lp-115 ^{к,п,с} ; Lp- G18 ^к ; LPM-CBT-208 ^к ; PXN 47 ^к ; TENSIA [Ⓞ] ^к ; W21 ^к ; W62 ^к ; П-75 ^к |
| | <i>reuteri</i> | б/у ^{ж,т} ; DSM 17938 ^{ж,т} ; FloraActive 32550 (DSMZ 32550) ^к ; LR-G100 ^к ; LRE02 ^с ; NCIMB 30351 ^ж ; PXN 49 ^к |
| | <i>rhamnosus</i> | б/у ^{к,п,с,т} ; 12L ^{к,т} ; A ^{тсс} 53103 ^ж ; BM-01 ^с ; СB ^т LR5 ^с ; СT-2-05 ^{жтм} ; GG ^{ж,к,п,с,п,т} ; HA- 111 ^к ; HA-114 ^к ; K ^т R ^п ; LA 801 ^{к,с} ; LCS-742 ^к ; Lr-32 ^к ; Lr-G14 ^к ; PXN 54 ^{к,п} ; SP1 ^п ; THT 030903 ^к ; W71 ^к |
| <i>Bifidobacterium</i> | <i>salivarius</i> | б/у ^{к,п,т} ; CUL-61 ^п ; DSM 11361 ^п ; Ls-33 ^с ; PXN 57 ^к ; W24 ^к |
| | <i>salivarius ssp salivarius</i> | LS-G60 ^к |
| | <i>adolescentis</i> | б/у ^{к^т} », ^{с,т} ; AC 1253 ^к ; Г7513 ^к ; ГО4а200 ^ж ; ГО-13 ^к |
| | <i>animalis</i> | Bb-12 [Ⓞ] ^к ; DSM15954 ^с |

Продолжение таблицы 6

| Род | Вид | Штаммы, лекарственная форма |
|------------------------|-------------------------------|---|
| <i>Bifidobacterium</i> | <i>animalis subsp. lactis</i> | б/у ^к ; Bb-12 ^{ж п с} ; BB-12® (DSM 15954) ^{с п} ; DSM 15954 ^ж ; BLC1 ^к ; BL-G101 ^к ; CUL-34 ^{шт} |
| | <i>bifidum</i> | б/у ^{ж к п с т} ; 1 ^{ж к п с т} ; 8/3 ^ж ; 8з ^ж ; 791 ^{к п с т} ; 791 баг ^к ; Ac 1248 (B 5799) ^ж ; AC 1257 ^к ; B-686 ^к ; B-791 БАГ ^ж ; Bb-06 ^к ; BB-G90 ^к ; BF-2 ^с ; BFM-CBT-208 ^к ; CBT BF3 ^с ; CUL-20 ^{п т} ; FloraActive 32403 (DSMZ 32403) ^к ; G9-1 ^{к т} ; HA-132 ^к ; LLA -01 ^п ; M16V ^{т н} T ^к ; MF 20/5 ^т ; PXN 23 ^к ; SDM 16781 ^п ; THT 010101 ^к ; W23 ^к ; K1 (B ^{к п м} A ^с -1579) ^ж ; ABA-3 ^{к с} ; Y-4 ^к ; ЯЗ ^ж |
| | <i>breve</i> | б/у ^{ж к с т} ; 1664 ^к ; 79-88 ^{к п с} ; 79-119 ^к ; AC 1664 ^к ; BB ^т 95 ^к ; CBT B R3 ^с ; IN 0114 (SD ; 5206) ^к ; PXN 25 ^{к п} |
| | <i>infantis</i> | б/у ^с ; 73-15 ^к ; 79-43 ^{к п с} ; BB-02 ^{т м п} ; BI02 ^с ; CBT B ^т 1 ^с ; LBI – 04 ^п ; M-63 ^к ; PXN 27 ^{к п} ; R0033 ^к |
| | <i>lactis</i> | б/у ^{ж к п} ; B1-04 ^{к с} ; B94 ^к ; Bi-07 (ATCC SD 5220) ^к ; BL-04 ^{с п} ; BI-04 (ATCCSD 5219) ^к ; BPL93 ^к ; DSM 16782 ^п ; FloraActive 32269 (DSMZ 32269) ^{к с} ; HN019 б; LBA – 03 ^п ; W51 ^к ; W52 ^к |
| | <i>longum</i> | б/у ^{ж к п т} ; 1665 ^к ; 58B ^ж ; AC 1243 ^к ; Ac 1531 (ΔBA-13) ^ж ; AC 1665 ^к ; B379M ^{ж к п с} ; BB 536 ^{ж к с} ; BG7 ^с ; BGM-CBT-208 ^к ; B1-05 ^к ; CBT BG7 ^с ; CE ^т 7894 ^ж ; FloraActive 32946 (DSMZ 32946) ^к ; LA 101 ^с ; LBL – 01 ^п ; MM-2 ^{к т} ; PXN 30 ^{к п} ; SP 07/3 ^т ; THT 010301 ^к ; W108 ^к ; B-1 ^к ; B379M ^{ж к с} ; Δ4a200 ^ж ; Я-3 ^к |
| | <i>longum subsp. longum</i> | б/у ^к ; 1665 ^к ; B-1 ^к ; BL-G301 ^к |
| | <i>longum ssp infantis</i> | б/у ^к ; BIII201 ^к |
| | <i>subtilis</i> | 3A ^ж |
| <i>Lactococcus</i> | <i>cremoris</i> | б/у ^{к п т} |
| | <i>diacetilactis</i> | б/у ^{к п т} |
| | <i>lactis</i> | б/у ^{к п т} ; DSM 11360 ^п ; LA 103 ^с ; W19 ^к ; БА-1 ^{к п с т} |
| | <i>lactis ssp lactis</i> | PXN 63 ^к |

Окончание таблицы 6

| Род | Вид | Штаммы, лекарственная форма |
|--------------------------|--|---|
| <i>Enterococcus</i> | <i>faecium</i> | L-3 ^к |
| <i>Pediococcus</i> | <i>acidilactici</i> | СЕТС7483 ^к |
| <i>Propionibacterium</i> | <i>arabinosum</i> | б/у ^{к,п,т} |
| | <i>acidilactici</i> (<i>arabinosum</i>) | б/у ^к |
| | <i>shermanii</i> | б/у ^{к,п,т} |
| | <i>freudenreichii</i> | б/у ^с |
| | <i>Freudenreichii</i> <i>ssp. shermanii</i> | БА-1 к- ^с ; БА-2 к-п-с-т |
| <i>Saccharomyces</i> | <i>cerevisiae</i> | б/у к; vini ^{п,с} |
| <i>Streptococcus</i> | <i>salivarius</i> | БЛИС К 12 ^т |
| | <i>thermophilus</i> | б/у к-п-т; В-3386 к; ВМ-12 с; FloraActive 32319 (DSMZ 32319) к-с; НА-110 к; LA 104 с; LMG S-24116 ^п ; МБ1 к-с; РХН 66 к- ^п ; Selur 12 к; ST5 к; ТН-4® (DSMZ 15957) ж-с-сп-п; ТНТ 070101 к; W69 к; МБ-1 ^{п,с-т} ; |

Применение пробиотиков при лечении кишечных инфекций

Острые кишечные инфекции (коды МКБ):

- A00 – Холера.
- A01 – Тифы и паратифы.
- A02 – Инфекции, вызванные другими видами *Salmonella*.
- A03 – Бактериальные интоксикации, вызванные *Clostridium*.
- A04 – Другие бактериальные кишечные инфекции.
- A05 – Другие пищевые токсикоинфекции.
- A06 – Амебиаз.
- A07 – Протозойные кишечные инфекции, не классифицированные в других категориях.
- A08 – Вирусные и другие инфекционные гастроэнтериты.
- A09 – Диарея неуточненной этиологии.

Лечение острых кишечных инфекций (ОКИ) является основной и наиболее изученной сферой применения пробиотических препаратов. Пробиотики могут быть эффективными как при лечении, так и при профилактике ОКИ. Рост устойчивости кишечных патогенов к действию антибиотиков определяет необходимость поиска новых методов их терапии, одним из которых может быть применение пробиотиков.

При развитии ОКИ у большинства пациентов возникает необходимость коррекции нарушений микробиоценоза ЖКТ [74]. Проведенный в 2010 г. мета-анализ, включающий результаты 63 рандомизированных контролируемых испытаний, показал, что использование пробиотиков достоверно сокращает сроки купирования диареи (в среднем на 24,8 ч) и частоту стула, причем данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности [75].

Помимо положительного влияния на систему микробиоценоза ЖКТ, еще одним важным терапевтическим эффектом, позволяющим рекомендовать пробиотики при ОКИ, является их положительное воздействие на муциновый слой слизистой оболочки ЖКТ. На фоне течения инфекционного процесса наблюдается изменение физических характеристик данного барьера – снижение вязкости муцина за счет разрушения дисульфидных связей между цистеиновыми мостиками суперструктуры этого геля, что может приводить к транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в ткани. Эти процессы развиваются под действием

патогенных микроорганизмов, выделяющих ферменты, разрушающие слизь (муциназа, гиалуронидаза, нейраминидаза). Длительное изменение физических свойств муцинового слоя, в том числе в постинфекционном периоде, повышает риск развития воспалительных заболеваний кишечника [52]. Пробиотические штаммы как микроорганизмы, относящиеся к компонентам нормальной микрофлоры ЖКТ человека, а также продукты их обмена оказывают потенцирующее действие на состояние муцинового слоя посредством целого ряда механизмов (табл. 7).

Таблица 7

Эффекты пробиотиков при ОКИ [74, 76–86]

| Пробиотический штамм / пребиотик / синбиотик | Рекомендуемая доза | УД | Комментарии |
|---|---|----|---|
| Пробиотики | — | 1 | Профилактика диареи длительностью более 48 ч Снижение средней продолжительности диареи |
| <i>L. rhamnosus</i> GG | >10 ¹⁰ КОЕ/день, в течение 5–7 дней | 1 | Уменьшение продолжительности диареи, продолжительности госпитализации и частоты стула |
| <i>S. boulardii</i> * | 250–750 мг/день, в течение 5–7 дней | 1 | Уменьшение продолжительности диареи |
| <i>L. reuteri</i> DSM 17938 | от 1×10 ⁸ до 4×10 ⁸ КОЕ /день, в течение 5–7 дней | 1 | Уменьшение продолжительности диареи |
| <i>L. rhamnosus</i> 19070-2 + <i>L. reuteri</i> DSM 12246 | 2×10 ¹⁰ КОЕ каждый штамм/день, в течение 5 дней | 2 | Уменьшение продолжительности диареи |
| <i>B. lactis</i> B94 | 5×10 ¹⁰ КОЕ/день в течение 5 дней | 3 | Сокращение продолжительности острой водянистой диареи |

Окончание таблицы 7

| Пробиотический штамм / пребиотик / синбиотик | Рекомендуемая доза | УД | Комментарии |
|---|--|----|--|
| <i>L. paracasei</i> B21060 + олигосахариды | 2,5×10 ⁹ КОЕ плюс 500 мг плюс 700 мг соответственно 2 раза в день в течение 5 дней | 2 | Уменьшение продолжительности диареи |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 1×10 ⁹ КОЕ 2 раза в день в течение 5 дней | 1 | Уменьшение продолжительности диареи |
| <i>L. rhamnosus</i> strains 573L/1; 573L/2; 573L/3 | 1,2×10 ¹⁰ КОЕ 2 раза в день в течение 5 дней | 3 | Сокращение продолжительности диареи при ротавирусной инфекции |
| <i>L. delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (LMG- P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, LMG-P 17500) | 10 ⁹ КОЕ , 10 ⁹ КОЕ, 10 ⁹ КОЕ , 5×10 ⁸ КОЕ /доза, в течение 5 дней | 4 | Уменьшение продолжительности диареи |
| <i>B. lactis</i> Bi-07, <i>L. rhamnosus</i> HN001, <i>L. acidophilus</i> NCFM | 1,0×10 ¹⁰ КОЕ 1 раз в день в течение всего периода диарей плюс 7 дней | 4 | Уменьшение продолжительности диареи и сокращение пребывания в больнице |

В 2023 г. рабочей группой Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) был опубликован меморандум на основе анализа систематических обзоров и результатов рандомизированных контролируемых исследований, в котором к рекомендованным для применения при ОКИ у детей штаммам отнесены *Lacticaseibacillus rhamnosus* G, *Saccharomyces boulardii*, *Limosilactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus* [74].

Оценка эффективности пробиотиков при терапии ОКИ постоянно обновляется. В нескольких исследованиях было показано, что *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (LGG) сокращает продолжительность и тяжесть ОКИ вирусной этиологии [38, 77, 87]. В 2023 г. был опубликован мета-анализ, посвященный применению стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками для лечения острой диареи у детей (табл. 8).

Таблица 8

Препараты, эффективные для лечения острого гастроэнтерита и острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей [73, 76, 78, 88–93]

| Состав | ЛФ | Режим приема | Комментарий | УД |
|--|----------|--|---|----|
| <i>L. rhamnosus</i> GG | К | > 10 ¹⁰ КОЕ/день, в течение 5–7 дней | Сокращение длительности и тяжести симптомов ОКИ | 1 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> (NK1, NK2, NK5, NK12) + кефиран | К | 10 ⁷ КОЕ /0,4 мг 1–3 раза в день, 6–10 дней, вместе с лечением | Снижение длительности симптомов ОКИ, представленной преимущественно острым гастроэнтеритом | 2 |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 | СП | 5×10 ⁹ КОЕ 2 раза в день, 5 дней, монотерапия | Снижение длительности диареи и уменьшение времени пребывания в стационаре при остром гастроэнтерите | 1 |
| | К, СП | 5×10 ⁹ КОЕ 2 раза в день, 5–10 дней, монотерапия | Сокращение длительности и тяжести симптомов ОКИ | 2 |
| <i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I 1572 (DG) + ФОС 5,2 г | СФ | 5×10 ⁹ КОЕ 1 раз в день, 12 дней, вместе с лечением | Снижение длительности заболевания и необходимости в приеме спазмолитиков | 2 |

Окончание таблицы 8

| Состав | ЛФ | Режим приема | Комментарий | УД |
|---|----|---|--|----|
| <i>Enterococcus faecium</i> ENCfa-68, <i>Bifidobacterium longum</i> BB-46 | К | 2×10 ⁷ КОЕ 4 раза в день, 3 – 7 дней, вместе с лечением | Уменьшение продолжительности интоксикации, вялости, снижения аппетита, рвоты, метеоризма, лихорадки и диареи при ОКИ | 1 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 + <i>Bifidobacterium</i> BB-12 | К | 2×10 ⁹ КОЕ 1 раз в день, 7 дней, вместе с лечением | Снижение длительности диареи и уменьшение времени пребывания в стационаре при остром гастроэнтерите | 2 |

LGG и *S. boulardii* получили статус «настоятельно рекомендуемых» на основе обширных исследований. В то же время применение *Enterococcus faecium* SF68 было не рекомендовано у детей, несмотря на его положительные клинические эффекты, из-за риска передачи плазмидных генов резистентности к ванкомицину. Доказательная база для других пробиотических штаммов оказалась недостаточной для формирования однозначных рекомендаций в соответствии с критериями доказательности ESPGHAN [91].

Использование пробиотиков, содержащих лактобактерии, привело к наиболее значительному сокращению продолжительности диареи по сравнению с пробиотиками, содержащими другие микроорганизмы. Также наблюдалось уменьшение количества дефекаций на 1,6 в сутки по сравнению с контрольной группой, причем наибольший эффект был достигнут при использовании LGG [77, 87]. При анализе рекомендаций других ассоциаций обращает на себя внимание частое упоминание LGG в качестве потенциального элемента комбинированной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ). Рекомендации CDC (США), признавая положительные эффекты пробиотической терапии, предоставляют родителям пациента право самостоятельно решать вопрос о приеме ребенком

пробиотика. Также в ряде документов отмечается необходимость использования больших доз пробиотических препаратов. В частности, было показано уменьшение длительности вирусовыделения при назначении высоких доз *Lacticaseibacillus rhamnosus* [94]

Терапевтическая эффективность *Lactobacillus acidophilus* LA-5 в комплексной терапии острых «водянистых» диарей, преимущественно ротавирусной этиологии, была изучена в сравнительном исследовании у 136 детей в возрасте до 3 лет. Применение данного пробиотика приводило к достоверному сокращению длительности диспепсических явлений, способствовало нормализации состава микробиоты кишечника и повышало частоту элиминации возбудителя (антигена ротавируса) в 1,3 раза [84]. В исследовании J. Vanderhoof et al., в которое было включено 200 детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет, установлено, что профилактический прием лактобацилл на 80% снижает риск развития диареи, вызванной ротавирусами [95].

Таким образом, пробиотики являются ключевым компонентом лечения ОКИ у детей. На основании систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований было установлено, что применение пробиотиков способствует сокращению продолжительности и тяжести симптомов, особенно при диарее вирусной этиологии. Однако их применение должно основываться на индивидуальных клинических показаниях и актуальных рекомендациях, основанных на клинических исследованиях.

Применение пробиотиков для профилактики острых кишечных инфекций

Профилактическое действие пробиотиков в отношении ОКИ изучалось в большом количестве РКИ (табл. 9). Коллектив британских исследователей ещё в 2002 г. показал, что применение пробиотиков приводит к активации иммунных клеток лимфоидной ткани, ассоциированной с микробиотой [40].

Группы индийских и российских исследователей в аналогичных по дизайну исследованиях продемонстрировали снижение частоты диарейных заболеваний и ускорение прибавки веса у детей на фоне применения пробиотиков [89, 100].

Таблица 9

**Пробиотики, эффективные
для профилактики ОКИ у детей [49, 80, 96–100]**

| Штамм | ЛФ | Эффективность | Механизм действия | Рекомендуемая доза | УД |
|---|---------------|---|--|-----------------------------------|----|
| <i>Lactocasei-bacillus rhamnosus GG</i> | К, П, Ж | Профилактика диарей, связанной с антибиотиками и ротавирусами | Увеличение продукции слизистого слоя, конкурентное подавление патогенов | 5 – 10×10 ⁹ КОЕ в день | 1 |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | К, П | Устойчивость к инфекциям желудочно-кишечного тракта | Ингибирование адгезии патогенов, улучшение функции кишечного барьера | 250 – 500 мг 2 раза в день | 2 |
| <i>Lactocasei-bacillus casei</i> | К, П | Профилактика диарей, вызванных инфекциями | Поддержка иммунного ответа, модуляция микробиоты | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день | 3 |
| <i>Bifidobacterium lactis</i> | К, П | Снижение риска кишечных инфекций | Улучшение барьерной функции кишечника, стимуляция пролиферации клеток иммунной системы | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день | 3 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | К, П | Уменьшение симптомов кишечных инфекций | Конкуренция с патогенами за место и питание | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день | 2 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | К, П | Профилактика заболеваний, связанных с кишечной инфекцией | Выработка антимикробных веществ, улучшение баланса микробиоты | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день | 4 |

Европейское и Северо-Американское педиатрические общества пришли к консенсусу о недостаточной доказательности в поддержку использования обогащенных пробиотическими штаммами детских смесей или кисломолочных продуктов, а также других лекарственных форм для профилактики ОКИ. Более того, Европейское общество детской гастроэнтерологии и питания (ESPHGAN) охарактеризовало данные об эффективности пробиотиков как неубедительные [74, 101]. По рекомендации Американской академии педиатрии использование пробиотиков может быть эффективным у детей определённых групп, таких как дети, нуждающиеся в долгосрочной медицинской помощи или длительное время находящиеся в закрытых коллективах, центрах по уходу или медицинских организациях [101].

Одним из наиболее перспективных пробиотиков считают *Lactocaseibacillus rhamnosus* LGG. Ряд исследований указывают на снижение риска развития ротавирусной инфекции при приёме пробиотиков, содержащих LGG [6, 94]. По мнению Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов и продуктов питания, только в одном исследовании, проведенном H. Szajewska et al., выявлено позитивное влияние LGG на частоту развития и длительность ОКИ у госпитализированных детей [67]. В мета-анализе, подготовленном этой же группой ученых, было показано, что по сравнению с плацебо назначение LGG госпитализированным детям позволяет снизить общую частоту нозокомиальных ОКИ, в том числе ротавирусной инфекции в 2,7 раза [74].

Высокую эффективность показало применение симбиотических бифидобактерий при профилактике нозокомиальной инфекции у детей первого года жизни. Их использование значительно снижало риск возникновения внутрибольничной диареи у госпитализированных младенцев [100]. Так, группа японских ученых продемонстрировала положительные эффекты *Bifidobacterium breve* у детей на фоне иммуносупрессии, вызванной химиотерапией в связи с онкологическими заболеваниями: после введения пробиотика уменьшалось число кишечных осложнений и частота вынужденного назначения антибактериальных препаратов из-за избыточного роста условно-патогенной анаэробной флоры [51].

Таким образом, результаты многочисленных исследований подтвердили, что пробиотики являются полностью безопасными

средством профилактики ОКИ. Оценка их эффективности в профилактике эпизодов диареи варьирует в зависимости от возраста детей, посещающих образовательные учреждения, и остается весьма скромной: статистически значимые результаты наблюдаются только для некоторых штаммов, а их клиническая значимость остается сомнительной.

Применение пробиотиков для профилактики и лечения диареи путешественников

По определению ВОЗ, диарея путешественников (Diarrhoea turista, ДП) — полиэтиологический клинический синдром, характеризующийся появлением 3-кратного или более частого оформленного стула в течение суток у людей, выезжающих за пределы своей страны или в другую климато-географическую зону, в частности, у туристов. Для детей диагностически значимым считается увеличение частоты дефекаций в два раза по сравнению с возрастной нормой [102]. По данным ряда исследований, клиническая картина ДП развивается приблизительно у 25–30% путешественников в течение 2 недель в зависимости от региона пребывания, соблюдения гигиенических норм и страны происхождения. Среди детского населения риск развития ДП выше и составляет около 41% [103].

Среди возбудителей ДП, по данным мировой литературы, отмечается доминирование (до 80%) бактериальных агентов [104]. При этом установлена связь между наиболее распространенными инфекционными агентами и регионом путешествия. Так, энтеротоксигенные *Escherichia coli* (ЕТЕС) наиболее часто вызывают ДП у детей в Африке и Южной Америке, энтероагрегативные *Escherichia coli* (ЕАЕС), кампилобактерии — в Азии, шигеллы и сальмонеллы — в Африке и Латинской Америке, а паразитарные диареи, вызываемые *Giardia lamblia* и *Entamoeba histolytica*, наиболее часто встречались в Азиатском регионе [105].

По итогам нескольких метаанализов было показано, что пробиотики значительно снижают риск развития ДП. Единых рекомендаций по выбору оптимального пробиотика для профилактики или лечения ДП не существует. В аналитическом исследовании Луппе V. McFarland по данным 12 исследований было подтверждено, что пробиотики обладают способностью снижать относительный

риск развития ДП в 1,2 раза [99]. В исследовании S. Guandalini был продемонстрирован наиболее значимый потенциал *Lactobacillus rhamnosus* LGG по профилактике ДП среди всех пробиотиков [100]. Эффективность монопробиотиков на основе *L. Acidophilus* или *Lactobacillus fermentum* KLD также незначительно превосходила плацебо — 25,7 и 23,8% соответственно против 24% [106].

При лечении ДП как наиболее эффективные были выделены штаммы LGG и *Saccharomyces boulardii*. На основании систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований было установлено, что применение этих пробиотиков способствует сокращению продолжительности и тяжести симптомов ДП.

Применение пробиотиков при лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи

Антибиотик-ассоциированная диарея (коды МКБ):

A04.7 — Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*.

A04.9 — Инфекция кишечника, вызванная другими указанными микроорганизмами, не классифицированная в других рубриках.

В настоящий момент к антибиотик-ассоциированным диареем (ААД) относят состояния, при которых имело место три и более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней у пациентов на фоне проводимой антибактериальной терапии от начала и вплоть до 4 недель после её отмены [107]. В основе ААД лежит нарушение состава кишечной микробиоты, угнетение симбиотических микроорганизмов и рост патогенной флоры, в частности *Clostridioides difficile*. Кроме нее, возбудителями могут быть условно-патогенные микроорганизмы — *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* [108]. Работы последних лет свидетельствуют о вероятном расширении спектра этиологически значимых патогенов, к которым причисляют условно-патогенные микроорганизмы из группы ESCAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., а также представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. и др.).

По данным разных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибиотики: у 5–10% пациентов, которые принимали ампициллин, у 10–25% – амоксициллин с клавуланатом, у 15–20% – цефиксим и у 2–5% – цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин. У детей частота регистрации антибиотик-ассоциированных диарейных осложнений составляет более 11% после применения антибиотиков широкого спектра действия, а у иммунокомпрометированных пациентов увеличивается до 42% [109, 110].

В исследованиях, проведенных в Европе и Америке, отмечается, что токсигенные штаммы *C. difficile*, продуцирующие значительно больше токсинов, ассоциируются с госпитальными вспышками и являются причиной генерализации инфекции [111]. На фоне общего роста кластридиальной инфекции в Европе участились случаи фульминантной и упорно рецидивирующей формы заболевания. Указанные тенденции отмечены в Финляндии, Испании, Дании и Германии, а также в США. Клинические проявления ААД различны – от легкой формы в виде водянистой диареи до 3–7 раз в сутки без интоксикации и системных проявлений до тяжелой – с развитием псевдомембранозного колита. *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) является наиболее значимым возбудителем ААД. Лечение инфекции, вызванной этим микроорганизмом, представляет собой сложную задачу, поэтому пробиотики рассматриваются как дополнительный подход к терапии (табл. 10).

Таблица 10

Эффективность пробиотиков при лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей [109, 110, 112, 113]

| Пробиотический штамм / пребиотик / синбиотик | ЛФ | Рекомендуемая доза | УД |
|---|-------|--|----|
| <i>L. casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> | К, КК | > 10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в день | 2 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> (Bio-K + CL1285) | К, С | > 10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в день | 2 |
| <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> GG | К, | 10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в день | 1 |

Окончание таблицы 10

| Пробиотический штамм / пребиотик / синбиотик | ЛФ | Рекомендуемая доза | УД |
|---|-------|--|----|
| <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 | К | 5×10 ⁹ КОЕ или 250 мг, 2 раза в день | 1 |
| <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938 | К | 10 ⁸ КОЕ, 2 раза в день | 2 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04 | К, СП | 1,7×10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в день | 3 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, <i>L. salivarius</i> W24 | К | 5 г, содержащих смесь в концентрации 10 ⁹ КОЕ/г, 2 раза в день | 3 |
| <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> La5, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 | К | 2,5×10 ¹⁰ , 2,5×10 ⁹ , 2,5×10 ¹⁰ КОЕ соответственно, 1 раз в день | 2 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>Lacticaseibacillus casei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subspecies <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> | СП | 4,5×10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в день | 4 |

В ряде исследований была подтверждена эффективность LGG в борьбе с клостридиальной антибиотик-ассоциированной инфекцией. В частности, в 2 мета-анализах показано, что пациенты, получавшие LGG в дополнение к антибактериальной терапии, по сравнению с детьми групп сравнения имели значительно меньший риск возникновения рецидивов инфекции *C. difficile*, мень-

шую выраженность и длительность сохранения симптомов. Более того, было показано, что применение LGG способствовало более быстрому восстановлению нормальной микробиоты после курса терапии и увеличению её биоразнообразия.

Эффективность пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей была подтверждена рядом исследований (табл. 11). Систематический обзор и мета-анализ, проведенные в 2012 г., показали, что использование пробиотиков совместно с антибиотиками может снизить риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей на 26% (относительный риск 0,74; 95% доверительный интервал 0,62–0,88) [114]. По данным L.V. McFarland, пробиотики могут снизить частоту возникновения ААД у пациентов, принимающих антибиотики, а также уменьшить продолжительность диареи [115]. Систематический обзор, опубликованный в 2017 г. F. Giannelli, подтвердил эффективность пробиотиков в снижении риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей [112], однако продемонстрировал существенные различия эффективности профилактики в зависимости от штамма и дозы пробиотика, а также от клинического статуса пациента, от характера основной и сопутствующей патологии у него.

Таблица 11

Препараты, эффективные для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) у детей [114, 116, 117]

| Состав | ЛФ | Режим приема | Комментарий | УД |
|--|----|--|--|----------|
| <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 (LGG) | К | 5×10 ⁹ КОЕ (1 капсула) 1 раз в день, на протя- жении терапии АБ | Профилактика ААД у детей | 1 |
| <i>Saccharomyces</i> <i>boulardii</i> CNCM I-745 | К | 5×10 ⁹ КОЕ (1 капсула) 2 раза в день, на протяжении терапии АБ | Профиллак- тика ААД и <i>C.difficile</i> -ассоции- рованной инфек- ции | 2 |

Окончание таблицы 11

| Состав | ЛФ | Режим приема | Комментарий | УД |
|--|----|---|---|----|
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> (NK1, NK2, NK5, NK12) + кефиран | К | 10 ⁷ КОЕ /0,4 мг (1 капсула) 2 раза в день 14 дней, на протяжении терапии АБ | Профилактика ААД у госпитализированных детей | 4 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 + <i>Bifidobacterium</i> BB-12 | К | 2×10 ⁹ КОЕ 1 раз в день, 7 дней, вместе с лечением | Профилактика ААД и <i>C.difficile</i> -ассоциированной инфекции | 2 |

Мета-анализ 2023 г., проведенный в Российской Федерации А.В. Гореловым и др., выявил высокую значимость *Lactobacillus acidophilus* LA-5 + *Bifidobacterium* BB-12 и в профилактике ААД [116].

Таким образом, не вызывает сомнения целесообразность применения пробиотиков (в первую очередь *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 + *Bifidobacterium* BB-12) для профилактики ААД. Однако, несмотря на активное накопление данных об эффективности пробиотиков, существует необходимость дальнейших исследований в этой области для расширения спектра применяемых штаммов и определения оптимальных дозировок пробиотиков [66].

Применение пробиотиков при лечении инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*

Инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* (коды МКБ):

A04.6 – Инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*.

K25 – Язва желудка.

K26 – Язва двенадцатиперстной кишки.

K27 – Язва неуточненного отдела желудочно-кишечного тракта.

K29.0 – Острый гастрит и дуоденит.

K29.1 – Хронический гастрит.

K29.7 – Другие гастриты.

В пятом Маастрихтско-Флорентийском консенсусе (2016) по лечению инфекции *Helicobacter pylori* был сделан вывод о том, что пробиотики и пребиотики являются перспективными в снижении побочных эффектов лечения *H. pylori* (табл. 12)

Таблица 12

Применение пробиотиков при лечении инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* [118–121]

| Штамм | ЛФ | Эффективность | Механизм действия | Рекомендуемая доза | УД |
|------------------------------------|---------|--|---|--|----|
| <i>Limosilactobacillus reuteri</i> | К, П, Ж | Уменьшение уровня <i>H. pylori</i> и улучшение симптомов гастрита | Подавление роста <i>H. pylori</i> , улучшение барьерной функции кишечника | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, вместе с лечением | 2 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | К, П | Снижение колонизации <i>H. pylori</i> и облегчение симптомов | Конкуренция за место и питание, выработка антимикробных веществ | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, вместе с лечением | 3 |
| <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> | Капсулы | Профилактика побочных эффектов антибиотиков при лечении <i>H. pylori</i> | Конкуренция с патогенами, улучшение функции кишечного барьера, модуляция иммунного ответа, подавление патогенов | 1 – 10 миллиардов КОЕ в день | 2 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | К, П | Поддержка eradication therapy при <i>H. pylori</i> | Модуляция иммунного ответа, подавление патогенов | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, вместе с лечением | 3 |

Окончание таблицы 12

| Штамм | ЛФ | Эффективность | Механизм действия | Рекомендуемая доза | УД |
|--------------------------------------|------|--|---|--|----|
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | К, П | Профилактика побочных эффектов антибиотиков при лечении <i>H. pylori</i> | Защита слизистой оболочки, модуляция микробиоты | 250 – 500 мг 2 раза в день, вместе с лечением | 3 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | К, П | Поддержка терапии эрадикации <i>H. pylori</i> | Конкуренция с патогенами, улучшение функции кишечного барьера | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, вместе с лечением | 4 |
| <i>Lactisacibacillus casei</i> | К, П | Повышение эффективности терапии при <i>H. pylori</i> | Поддержка иммунного ответа, угнетение роста <i>H. pylori</i> | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, вместе с лечением | 3 |

Эрадикационная терапия, проводимая комбинацией 2 – 3 антибиотиков совместно с ингибиторами протонной помпы, зачастую сопровождается развитием широкого спектра побочных эффектов и нежелательных явлений (диарея, тошнота, рвота, боль в животе), связанных в том числе с влиянием на микробный состав ЖКТ. Как показали данные РКИ, *S. boulardii* I- 745, *L. rhamnosus* GG, а также комбинация 2 штаммов лактобацилл *L. helveticus* R52 + *L. rhamnosus* R11, применяемые во время эрадикации, могут улучшать переносимость терапии, снижая выраженность побочных эффектов [2].

Кроме того, согласно данным мета-анализа, выполненного L. McFarland et al., добавление пробиотика, содержащего *S. boulardii* CNCM I-745, в схемы эрадикационной терапии, повышает эффективность эрадикации (OR = 1,11, 95% ДИ 1,07 – 1,16; p < 0,05). По данным этой же работы, штаммы *Clostridium butyricum* 588, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* nr, *L. reuteri* 17938 и *L. casei* 114001 не оказывают значительного влияния на успех эрадикации [122]. В другом мета-анализе с включением 19 РКИ обнаружено, что пробиотики, содержащие

комбинацию штаммов *L. acidophilus* La5 + *B. animalis lactis* Bb12; *L. helveticus* R52 + *L. rhamnosus* R11; *L. acidophilus* nr + *B. longum* + *E. faecalis* nr, также повышают частоту успешной эрадикации [38].

Таким образом, с позиций доказательной медицины назначение пробиотиков на период эрадикационной терапии представляется целесообразным как с точки зрения достижения успешной эрадикации, так и для предотвращения побочных эффектов и лучшей переносимости терапии.

Применение пробиотиков при лечении и профилактике острых респираторных инфекций

Острые респираторные инфекции (коды МКБ):

- J00 — Острый ринит (простуда).
- J01 — Острый синусит.
- J02 — Острый фарингит.
- J03 — Острый тонзиллит.
- J04 — Острые ларингит и трахеит.
- J05 — Острый ларинготрахеит.
- J06 — Острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, не классифицированные в других рубриках.
- J20 — Острый бронхит.
- J21 — Острый обструктивный бронхит у детей.
- J22 — Острые респираторные инфекции, не классифицированные в других рубриках.
- J40 — Хронический бронхит с обострением.
- J41 — Простая хроническая бронхопневмония.

Острые респираторные инфекции являются наиболее частой инфекционной патологией у детей. В возрастной группе детей раннего школьного возраста ОРИ возникают с ежегодной частотой 5–6 эпизодов [123], составляют 22–26,7% всех госпитализаций [124, 125] и 33,5–59% всех консультаций у педиатров и инфекционистов [126]. В ряде исследований продемонстрировано, что пробиотики могут помогать поддерживать иммунный ответ либо путем прямого взаимодействия с иммунной системой хозяина, либо косвенно за счет восстановления баланса кишечной микробиоты [127].

Как и при других инфекционных заболеваниях, в случае респираторных инфекций наиболее часто используемыми пробиотиками являются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Предыдущие контролируемые клинические испытания показали, что прием таких пробиотиков стимулирует мукозо-ассоциированную иммунную систему за счет увеличения уровня секреторного IgA [128, 129]. В 2021 г. группа китайских ученых провела систематический обзор и мета-анализ исследований, изучавших роль комменсальных кишечных бактерий в защите от острых респираторных инфекций на анимальных моделях, а также эффективность пробиотиков в клинических исследованиях у людей [130]. В анализ было включено 36 исследований животных и 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1240 человек разных возрастных групп (взрослые, пожилые, дети, в том числе недоношенные). Наиболее часто назначаемыми пробиотиками были *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Lactococcus*. Результаты проведенного анализа оказались гетерогенными, но в целом продемонстрировали тенденцию к снижению риска ОРВИ и более легкому течению заболевания при превентивном использовании пробиотических штаммов. В исследовании у недоношенных детей частота вирусных инфекций в течение 12 месяцев наблюдения была статистически значимо ниже в группе, получавшей LGG, по сравнению с плацебо (52,4% и 83,3% соответственно) [131]. Кроме того, количество детей с рецидивирующими ОРВИ (более 3 эпизодов) также достоверно ниже было в группе LGG (9,5%), чем в группе плацебо (33,3%). Авторы проведенного мета-анализа сделали вывод о том, что модуляция кишечной микробиоты с помощью пробиотической коррекции представляет собой многообещающий подход к профилактике и лечению респираторных вирусных инфекций (табл. 13).

В 2016 г. были опубликованы результаты систематического обзора 23 исследований, включившего наблюдение за 6269 детьми в возрасте от 0 до 18 лет, оценивавшего их заболеваемость ОРВИ, продолжительность эпизодов и количество пропущенных из-за инфекции дней в саду/школе [136]. Результаты продемонстрировали, что на фоне применения пробиотиков значительно снижается количество детей, перенесших 1 и более эпизодов ОРВИ в течение периода наблюдения по сравнению с контролем (ОР 0,89, 95% ДИ 0,82–0,96, $P = 0,004$), а также уменьшается продолжительность заболевания по сравнению с плацебо ($P = 0,03$) и пропусков детских коллективов ($P = 0,02$) при умеренном уровне убедительности полученных доказательств. На основании полученных результатов, а также с учетом

высокого профиля безопасности пробиотиков авторы сделали вывод о том, что их использование представляется реальным способом снижения заболеваемости детей ОРВИ, хотя разнообразие штаммов, доз и схем, применяемых в разных исследованиях, затрудняет возможность формулирования универсальных рекомендаций.

Таблица 13

Клинические исследования, посвящённые применению пробиотиков при профилактике и лечении ОРВИ у детей [131–135]

| Автор исследования | Объект исследования | Штаммы пробиотиков | Эффекты |
|---------------------|--------------------------|--|--|
| Hatakka и Savilahti | Здоровые дети | <i>L. rhamnosus</i> GG | Снижение длительности ОРВИ Снижение частоты ОРВИ |
| Hojsak et al. | Здоровые дети | <i>L. rhamnosus</i> GG | Снижение длительности эпизодов ОРВИ |
| Hojsak et al. | Госпитализированные дети | <i>L. rhamnosus</i> GG | Снижение частоты ОРВИ |
| Kumpu et al. | Здоровые дети | <i>L. rhamnosus</i> GG | Снижение длительности эпизодов ОРВИ |
| Luoto et al. | Недоношенные | <i>L. rhamnosus</i> GG | Снижение частоты ОРВИ |
| Kukkonen et al. | Беременные | <i>L. rhamnosus</i> GG + LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99, + <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> | Снижение частоты ОРВИ Снижение частоты бактериальных осложнений |
| Rautava et al. | Здоровые новорожденные | <i>L. rhamnosus</i> GG + <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12 | Снижение частоты ОРВИ |
| Agustina et al. | Здоровые дети | <i>Lacticaseibacillus casei</i> CRL43 или <i>L. reuteri</i> DSM 1 7938 | Снижение частоты ОРВИ |

Продолжение таблицы 13

| Автор исследования | Объект исследования | Штаммы пробиотиков | Эффекты |
|--------------------|------------------------|---|-------------------------------------|
| Turchet et al. | Здоровые взрослые | <i>L. casei</i> DN 114001 | Снижение длительности ОРВИ |
| Guillemard et al. | Здоровые взрослые | <i>L. casei</i> DN 114001 | Снижение частоты ОРВИ |
| Cobo Sanz et al. | Здоровые дети | <i>L. casei</i> DN 114001 | Снижение длительности эпизодов ОРВИ |
| Lin et al. | Здоровые дети | <i>L. casei rhamnosus</i> | Снижение частоты ОРВИ |
| Nocerino et al. | Здоровые дети | <i>Lactobacillus paracasei</i> CVA L74 | Снижение длительности ОРВИ |
| Maldonado et al. | Здоровые дети | <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 | Снижение частоты ОРВИ |
| Weizman et al. | Здоровые дети | <i>L. reuteri</i> SD 112 или <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12 | Снижение длительности эпизодов ОРВИ |
| Hojsak et al. | Здоровые дети | <i>B. animalis subsp. lactis</i> | Снижение частоты ОРВИ |
| Taipale et al. | Здоровые новорожденные | <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12 | Снижение длительности эпизодов ОРВИ |
| Garaiova et al. | Здоровые дети | <i>L. acidophilus</i> CUL21 (NCIMB 30156), <i>L. acidophilus</i> CUL60 (NCIMB 30157), <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20 (NCIMB 30153) + <i>B. animalis subsp. lactis</i> CUL34 (NCIMB 30172) | Снижение частоты ОРВИ |
| Winkler et al. | Здоровые взрослые | <i>L. gasseri</i> PA16/8 + <i>Bifidobacterium longum</i> SP07/3 + <i>B. bifidum</i> MF 20/5 | Снижение длительности ОРВИ |

Окончание таблицы 13

| Автор исследования | Объект исследования | Штаммы пробиотиков | Эффекты |
|--------------------|---------------------|---|-----------------------|
| De Vrese et al. | Здоровые взрослые | <i>Lactobacillus gasseri</i> PA16/8 + <i>B. longum</i> SP07/3 + <i>B. bifidum</i> MF 20/5 | Снижение частоты ОРВИ |

В этой связи представляет интерес еще одно исследование, изучавшее штаммоспецифический эффект пробиотиков на заболеваемость ОРВИ детей, посещающих детский сад, в возрасте от 3 до 7 лет [137]. В мета-анализ были включены данные 15 РКИ с общим количеством участников 5121 ребенок. Наиболее значимыми оказались результаты применения в комплексе лечения ОРВИ LGG, продемонстрировавшие достоверное снижение продолжительности заболевания (0,78 дня, 95% ДИ 1,46 – 0,09), тогда как использование *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 не оказывало значимого влияния на продолжительность эпизодов или пропуски детского сада, а сделать вывод об остальных штаммах и их комбинациях не представилось возможным.

Одним из первых Кокрановских обзоров в обсуждаемой области стал мета-анализ использования пробиотиков для профилактики острого среднего отита (ОСО) при ОРВИ у детей [138]. Авторами проведен анализ 16 РКИ, включающий 3488 детей в возрасте от 0 до 18 лет, которым на фоне ОРВИ профилактически назначались пробиотики на основе *Lactobacillus* и *Streptococcus*. Доля детей с реализованным ОСО в течение периода лечения оказалась достоверно ниже в группе, получавшей пробиотики (ОР 0,77 при 95% ДИ; ЧБНА = 10). Помимо этого, пробиотики снижали общее количество инфекций у детей в течение наблюдаемого периода и количество эпизодов, требующих лечения антибиотиком в связи с любой инфекцией. Для всех полученных результатов был продемонстрирован умеренный уровень убедительности доказательств. Авторы обзора сделали вывод, что профилактическое использование пробиотиков является безопасным и снижает не только риск развития ОСО у детей, но и частоту использования антибиотика при любой инфекции.

Особый интерес к профилактическим противовирусным вмешательствам и «укреплению иммунитета» возник на фоне развернув-

шейся пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ), что стало стимулом для проведения большого количества исследований, изучавших эффективность различных медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики и лечения COVID-19 в различных возрастных группах. Несмотря на то, что множество отдельных РКИ продемонстрировали протективный эффект пробиотиков в отношении НКВИ [139], недавний систематический обзор не подтвердил целесообразности использования как моноштаммовых и комбинированных пробиотиков, так и пре- и синбиотиков для профилактики COVID-19 [140]. В то же время в опубликованном ранее мета-анализе была подтверждена протективная эффективность пробиотиков в отношении НКВИ, связанная с доказанной способностью разных штаммов влиять на уровни про- и противовоспалительных цитокинов, выработку интерферонов и продукцию антител [141].

В последние годы внимание исследователей привлекла проблема рецидивирующих респираторных инфекций у детей, решение которой требует комплексного подхода с использованием средств, влияющих на иммунобиологическую резистентность детского организма [142]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых пробиотиков может оказывать подобное действие. Так, показано, что 2-недельное использование *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus Acidophilus* у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в возрасте от 6 месяцев до 12 лет статистически значимо снижает у них частоту острых инфекционных ринитов, острых средних отитов и рецидивирующих бронхитов в течение последующих 6 месяцев [143].

Кроме того, так называемые часто и длительно болеющие дети в связи с более тяжелым течением заболеваний и развивающимися осложнениями чаще получают антибактериальные препараты, что оказывает негативное влияние на состояние кишечной микробиоты. Результаты одного из недавних исследований продемонстрировали, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями количество бифидо- и лактобактерий в составе кишечной микробиоты было значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми, а последующая 2-месячная саплементация пробиотиком, содержащим 4 разных штамма *Bifidobaeterium*, приводила не только к улучшению состава кишечной микробиоты, но и к снижению частоты острых инфекций в течение 1 года наблюдения ($P < 0,05$),

а также к уменьшению средней продолжительности кашля, лихорадки и частоты использования антибиотиков [144].

Фагоциты и клетки-киллеры являются самыми мощными и важными компонентами врожденной защитной системы организма, которые могут оперативно реагировать на внедряющиеся вирусы [22]. Их медиаторная функция, стимулированная пробиотиками, служит одним из вероятных объяснений сокращения продолжительности ОРВИ [23]. Было показано, что представители рода *Bacillus* обладают способностью производить антимикробные вещества [145], усиливать функции эпителиального барьера [146, 147] и стимулировать продукцию цитокинов [97, 147]. Добавление *Bacillus subtilis* CU1 способствовало стимуляции системного иммунного ответа и повышению уровня сывороточного IFN- γ у людей, принимавших пробиотик [148].

Хуан и др. [148] также обнаружили, что добавление штаммов *Bacillus spp.* стимулировало продукцию IFN- γ у мышей, который играет роль в защите организма от нескольких инфекционных заболеваний, включая вирусные инфекции, и обладает различными иммунными функциями, такими как стимуляция макрофагов и натуральных киллеров. Результаты многих исследований указывали на важность продукции IFN- γ для защитного действия пробиотиков против ОРВИ (табл. 14).

Необходимы дальнейшие исследования способности пробиотиков увеличивать уровень сывороточного IFN- γ и укреплять системную противовирусную и антибактериальную иммунную защиту среди пожилого населения.

Таким образом, ОРВИ являются наиболее распространенными детскими болезнями. Из-за большого количества различных респираторных вирусов разработка эффективных методов лечения, таких как вакцины, является сложной задачей. Для обеспечения устойчивости к инфекции необходима адекватно функционирующая иммунная система. Данные *in vitro* показывают, что пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на клетки-хозяева и иммунные клетки, задействуя TLR, которые стимулируют выработку ИФН. Повышенная регуляция ответа ИФН способствует возрастанию устойчивости клеток к вирусной инфекции, поскольку было показано, что пробиотики эффективны в подавлении репликации различных респираторных вирусов.

Таблица 14

**Применение пробиотиков при профилактике
и лечении ОРВИ у детей**

| Штамм | ЛФ | Эффективность | Механизм действия | Рекомендуемая доза | УА |
|--------------------------------------|---------|---|--|---|----|
| <i>Lactisaseibacillus thamnosus</i> | К, П, Ж | Уменьшение продолжительности и тяжести ОРВИ | Модуляция иммунного ответа, подавление воспаления | 10 – 20×10 ⁹ КОЕ в день, 7 дней | 1 |
| <i>Lactisaseibacillus casei</i> | К, П | Профилактика ОРВИ у детей и взрослых | Стимуляция иммунной системы, поддержание микрофлоры | 5 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, 7 – 14 дней | 2 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | К, П | Укрепление иммунитета, снижение заболеваемости ОРВИ | Улучшение барьерной функции кишечника | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, 7 – 10 дней | 2 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | К, П | Снижение частоты респираторных инфекций | Поддержка иммунного ответа, конкурентная борьба с патогенами | 1 – 10×10 ⁹ КОЕ в день, 7 дней | 2 |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | К, П | Профилактика диарей, улучшение иммунных функций | Защита слизистой оболочки, модуляция иммунного ответа | 250 – 500 мг 2 раза в день, 7 дней | 2 |
| <i>Lactisaseibacillus GG</i> | К, П | Снижение продолжительности ОРВИ и гриппа | Стимуляция местного иммунитета, угнетение патогенов | 10 – 20×10 ⁹ КОЕ в день, 7 – 10 дней | 1 |

Применение пробиотиков при лечении функциональных расстройств органов пищеварения

Функциональные расстройства органов пищеварения (коды МКБ):

Функциональные расстройства желудка

K30 – Функциональная диспепсия.

Функциональные расстройства кишечника.

K58 – Синдром раздраженного кишечника.

K59.0 – Запор (функциональный).

Функциональные расстройства печени и желчевыводящих путей

K76.0 – Неалкогольная жировая болезнь печени.

K82.8 – Другие заболевания желчного пузыря.

Другие функциональные расстройства

R19.4 – Изменение функции кишечника (неуточненное).

Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, при которых наблюдаются симптомы гастроэнтерологической патологии, при которой отсутствуют структурные изменения в органах пищеварительной системы [149].

Важную роль в патогенезе этих заболеваний играет микробиота кишечника. Микроорганизмы не только стимулируют моторику/перистальтику кишечника, помогают в переваривании пищи и поддержании барьерной функции кишечника, но и активно участвуют в регуляции иммунных реакций, метаболических процессах, а также во взаимодействии с нервной системой. Нарушения в составе микробиоты после перенесённых инфекций могут способствовать развитию ФРОП [63].

Одной из наиболее значимых концепций, объясняющих формирование ФРОП, является биопсихосоциальная модель Д. Дроссмана. В соответствии с ней психосоциальные факторы (тревога, стресс), прием лекарственных препаратов, диета и инфекционные заболевания приводят к повышению висцеральной чувствительности, усилению моторики и стрессовой реактивности кишечника и как результат – к формированию ФРОП [150]. Особое место в качестве триггера ФРОП уделяется перенесенным ОКИ и, в частности, нарушениям микробиоценоза при данных состояниях [151, 152].

Кишечный микробиом, опосредовано через ось кишечник – мозг играет важную роль в двунаправленной передаче сигналов

между мозгом и кишечником [153, 154] через неврологические, эндокринные и иммунные пути [155]. Микробиом кишечника способен также оказывать прямое влияние на стрессовую реактивность путем стимуляции блуждающего нерва и кишечной нервной системы, а также путем синтеза и модуляции нейротрансмиттеров.

Показано, что применение пробиотиков на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* может восстановить баланс микробиоты и нормализовать работу кишечника. Пребиотики, такие как инулин или олигофруктоза, оказывают положительное воздействие на рост симбиотических бактерий и выработку короткоцепочечных жирных кислот, что способствует улучшению моторики кишечника и снижению воспаления.

Однако рекомендации по применению пробиотиков при ФРОП остаются противоречивыми. В рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов по ведению больных с СРК, которые были обновлены в 2021 г., указано, что пробиотики могут быть эффективным средством для уменьшения выраженности болей в животе при ФРОП [156]. Эти рекомендации согласуются с позицией Канадской ассоциации гастроэнтерологов [157] и Японского общества гастроэнтерологов [158]. В то же время консенсус Американской коллегии гастроэнтерологов не рекомендует использовать пробиотики для лечения СРК [159].

Несмотря на разногласия между различными руководствами, эффективность пробиотиков при лечении пациентов с СРК ранее не была полностью подтверждена из-за значительной неоднородности данных [160]. В крупном исследовании BE Lacy et al. одновременно сравнивается эффективность различных видов пробиотиков, используемых для лечения СРК [161]. Анализ продолжительности лечения в подгруппах показал, что введение *B. coagulans* в течение 8 недель повысило эффективность в улучшении симптомов боли в животе и напряжения у пациентов с СРК.

Несмотря на наличие достаточного количества данных по этому вопросу, точный механизм действия конкретных видов или штаммов пробиотиков в улучшении симптомов СРК все еще является гипотетическим и нуждается в подтверждении (табл. 15).

Показано, что ряд пробиотиков, в частности, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, могут изменять экспрессию болеутоляющих μ -опиоидных и каннабиноидных рецепторов в ЖКТ мышей и че-

Таблица 15

Применение пробиотиков при лечении СРК [162–165]

| Штамм | Эффективность | Механизм действия | Рекомендуемая доза | УА |
|---------------------------------------|---|---|--|----|
| <i>Lactisacibacillus rhamnosus GG</i> | Улучшение симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) | Модуляция иммунного ответа, улучшение барьерной функции | 1–2×10 ⁹ КОЕ в день, 14 дней | 1 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | Снижение симптомов диспепсии и запоров | Поддержка микробиоты, улучшение переваривания | 1–2×10 ⁹ КОЕ в день, 14 дней | 2 |
| <i>Lactisacibacillus casei</i> | Облегчение симптомов СРК и запоров | Стимуляция перистальтики кишечника | 5–10×10 ⁹ КОЕ в день, 14 дней | 2 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | Устранение симптомов беспокойства и нарушения пищеварения | Поддержка нормальной флоры, угнетение патогенной микрофлоры | 5–10×10 ⁹ КОЕ в день, 14 дней | 3 |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | Профилактика и лечение диарей, поддержка при антибиотикотерапии | Защита слизистой оболочки, восстановление микрофлоры | 250–500 мг 2 раза в день, 14 дней | 2 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | Устранение газообразования и вздутия живота | Поддержание баланса кислой флоры, улучшение пищеварения | 1–10×10 ⁹ КОЕ в день, 14 дней | 2 |
| <i>Bifidobacterium longum</i> | Уменьшение симптомов СРК, улучшение работы кишечника | Улучшение обмена веществ и угнетение патогенов | 1–10×10 ⁹ КОЕ в день, 14 дней | 1 |

ловека, тем самым улучшая симптомы боли в животе. Бактерии некоторых семейств/родов, такие как *Enterobacteriaceae* и *Clostridia*, более склонны к образованию кишечных газов и ненормальному распределению короткоцепочечных жирных кислот, чем другие, а дисбаланс в кишечной микробиоте может усугублять симптомы вздутия живота [166]. Модификация микробиоты, приписываемая пробиотикам, может купировать симптомы вздутия живота за счет уменьшения выработки кишечных газов и улучшения перистальтики кишечника. Следует отметить, что эффективность комбинаций пробиотиков не обязательно выше, чем пробиотиков из одного штамма в настоящем исследовании, что согласуется с результатами исследования, проведенного RingelKulka et al. [167]. Из-за различных комбинаций пробиотиков, используемых во многих исследованиях, нам трудно определить, какая комбинация пробиотиков более эффективна для пациентов с СРК.

Таким образом, применение пробиотиков при ФРОП у детей представляет эффективный инструмент терапии данного состояния. Пробиотики могут способствовать улучшению микробиоты кишечника, снижению выраженности симптомов, таких как боль и дискомфорт в животе, а также нормализации стула. Важно отметить, что выбор конкретного штамма пробиотиков и их дозировка должны основываться на индивидуальных потребностях ребенка и клинической картине заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных схем терапии, а также долгосрочных эффектов применения пробиотиков у детей с ФРОП. Тем не менее, на основании имеющихся данных можно утверждать, что пробиотики являются важным компонентом комплексной терапии ФРОП.

Применение пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (коды МКБ):

K51 — Язвенный колит.

K50 — Болезнь Крона.

K52.9 — Воспалительное заболевание кишечника неуточненное.

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК)) – идиопатические рецидивирующие заболевания, при которых наблюдается хроническое иммунное воспаление различных отделов ЖКТ с развитием диареи и боли в животе. ЯК и БК имеют как наслаивающиеся друг на друга, так и самостоятельные клинические и патологические черты. Патогенез ВЗК выяснен не полностью, однако генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как измененная кишечная микробиота и усиленная кишечная проницаемость, играют свою роль в нарушении регуляции кишечного иммунитета, что приводит к воспалительному поражению кишечника. Доказано наличие иммунопатологических механизмов в генезе ВЗК. В частности, предполагается нарушение взаимодействия иммунной системы и полостных антигенов [168].

В последние десятилетия во всем мире опубликованы данные множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) эффективности пробиотиков при ВЗК, однако при рассмотрении всех этих работ по отдельности невозможно составить целостного представления об их роли в лечении этой патологии. Это связано как с противоречивостью результатов этих РКИ, так и со значительной разнородностью групп сравнения, разными видами и дозировками пробиотиков, различными сроками наблюдения и т.д. Кроме того, во многих РКИ сравниваемые группы были малочисленны, из-за чего при их сравнении было невозможно достичь статистической значимости. В связи с этим появились мета-анализы, в которых синтезировались данные нескольких отдельных РКИ.

Всего к 2020 г. были опубликованы результаты 36 мета-анализов, в которых синтезировались данные РКИ, изучавших эффективность пробиотиков в отдельных подгруппах пациентов с ВЗК, но ни один из них не объединял всю совокупность РКИ по этой проблеме [169].

При оценке методологического качества этих мета-анализов по рейтинговой системе Канадского агентства по лекарствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 4, 24 и 8 из них были классифицированы как имеющие высокое, умеренное и низкое качество соответственно, а некоторые из них имели серьезные ограничения. Несколь-

ко мета-анализов объединяли РКИ пробиотиков и синбиотиков, в других одновременно оценивали РКИ, проведенные в детских и взрослых популяциях. Удалось, однако, выделить положительные эффекты ряда штаммов (табл. 16).

Таблица 16

Применение пробиотиков при лечении ВЗК [169–171]

| Штамм пробиотика | ЛФ | Потенциальные эффекты | Рекомендованная доза | УД |
|--|---------|--|--|----|
| <i>Lacticaseibacillus rhamnosus GG</i> | К, П | Устойчивость к диарее, улучшение состояния при ВЗК | 5 – 10×10 ⁹ КОЕ/день, 14 дней | 3 |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | К, П | Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи | 250 – 500 мг/день, 14 дней | 4 |
| <i>Bifidobacterium lactis</i> | К, П | Улучшение микрофлоры, снижение воспаления | 1 – 10 млрд КОЕ/день, 14 дней | 4 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | К, П | Поддержка нормальной функции ЖКТ | 1 – 5 млрд КОЕ/день, 14 дней | 4 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | К, П | Противовоспалительное действие | 5 – 10 млрд КОЕ/день, 14 дней | 3 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | К, П | Поддержка иммунной системы, снижение симптомов ВЗК | 1 – 10 млрд КОЕ/день, 14 дней | 4 |

Вместе с тем, эффективность пробиотиков при ВЗК была доказана рядом авторов [169 – 171], особенно для поддержания ремиссии и лечения поухита [172]. В сравнении с плацебо LGG оказались эффективны у 92 против 19%, *S. boulardii* – у 94 против 38%.

Таким образом, постинфекционные нарушения микробиоты кишечника и взаимодействие между микробиотой и иммунной системой детей участвуют в патогенезе ВЗК. Стратегии, нацеленные на микробиоту, рассматриваются в качестве потенциальных методов лечения. Данные, полученные на животных моделях ВЗК, выявили потенциал нескольких штаммов бактерий для улучше-

ния течения ВЗК. На сегодняшний день имеются доказательства эффективности пробиотиков при язвенном колите и, в частности, при поухите. Применение пробиотиков при БК на сегодняшний день по данным РКИ значительной эффективности не показало.

Применение пробиотиков при расстройствах пищевого поведения

Расстройства пищевого поведения (коды МКБ):

R63.5 – Изменения аппетита (например, анорексия или булимия).

F40 – Фобические расстройства.

F41 – Другие тревожные расстройства.

F41.0 – Паническое расстройство.

F41.1 – Генерализованное тревожное расстройство.

F41.2 – Социальное тревожное расстройство.

F41.3 – Другие смешанные тревожные расстройства.

F42 – Обсессивно-компульсивное расстройство.

Расстройства пищевого поведения (РПП) ассоциированы с изменениями качественного и количественного состава микробиоты кишечника и связаны с функционированием оси «кишечник — микробиота — мозг». Нарушения рациона питания и действие других неблагоприятных факторов, сопровождающиеся развитием дисбиотических сдвигов кишечной микробиоты, приводят к формированию хронического воспаления, изменению проницаемости кишечника, а также негативно сказываются на производстве короткоцепочечных жирных кислот и нейротрансмиттеров микробиотой кишечника, которые оказывают существенное влияние на течение неврологических процессов.

Инфекционные заболевания способны вызывать нарушения в функционировании желудочно-кишечного тракта, что может приводить к механическим, метаболическим и психологическим проблемам. Нарушения микробиоты после перенесенных инфекций может оказывать влияние на регуляцию аппетита и пищевого поведения через ось «кишечник — мозг». Изменения в составе микробиоты могут вызвать воспалительные процессы, которые влияют на уровень серотонина, отвечающего за настроение и аппетит.

Было также показано, что пациенты с генерализованными тревожными расстройствами или расстройствами пищевого по-

ведения (нервная анорексия, нервная булимия и компульсивное переедание) имеют специфический профиль микробиоты кишечника, и этот дисбаланс может быть частично восстановлен после применения пробиотиков с одним или несколькими штаммами (табл. 17).

Наблюдается растущий интерес к иммуномодулирующей роли пребиотиков и пробиотиков в лечении эмоциональных расстройств. Мета-анализ 34 контролируемых клинических испытаний, оценивающих эффекты пробиотиков (в основном лактобацилл и бифидобактерий) и пребиотиков (все с бифидогенными свойствами) на депрессию и тревожность, свидетельствовал о том, что пребиотики не оказывают существенное влияние на психологические расстройства, в то время как пробиотики обладают антидепрессивными и анксиолитическими эффектами. Будущие исследования в этой области могут предложить новую альтернативу в терапии этих расстройств.

Применение пробиотиков при лечении и профилактике аллергических заболеваний

Расстройства пищевого поведения (коды МКБ):

- L23 – Контактный дерматит.
- L50.0 – Аллергическая крапивница.
- J30 – Аллергический ринит.
- J30.1 – Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений.
- J30.2 – Другие сезонные аллергические риниты.
- J30.3 – Другие аллергические риниты.
- J30.4 – Аллергический ринит неуточнённый.
- H10 – Аллергический конъюнктивит.
- H10.1 – Острый атопический конъюнктивит.
- H10.2 – Другие острые конъюнктивиты.
- H10.3 – Острый конъюнктивит неуточнённый.
- H10.4 – Хронический конъюнктивит.
- H10.9 – Конъюнктивит неуточнённый.

Различные иммунопатологические состояния являются частыми спутниками инфекционных заболеваний детского возраста. Наличие у пациента иммунодефицитных состояний требует осторожности в назначении любых лекарственных средств, включающих живые микроорганизмы. В то же время повсеместно отмечается

Применение пробиотиков при нарушении пищевого поведения [173–175]

| Штамм пробиотика | Потенциальные эффекты | Исследования | Рекомендованная доза | ЛФ | УА |
|--|---|--|--------------------------------|---------|----|
| <i>Lactocaseibacillus rhamnosus GG</i> | Улучшение настроения, снижение тревожности, восстановление микробиоты | Снижение тревожности и депрессии | 1–10 ⁹ КОЕ в день | К, П, Й | 3 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | Улучшение пищеварения, позитивное влияние на аппетит | Влияние на РПП | 1–5×10 ⁹ КОЕ в день | К, П | 3 |
| <i>Lactobacillus helveticus</i> | Анксиолитическое действие, улучшение сна | Исследование анксиолитического эффекта | 1–10 ⁹ КОЕ в день | К, П, Й | 4 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | Устойчивость к стрессу, положительное воздействие на психоэмоциональное состояние | Психологические эффекты | 1–10 ⁹ КОЕ в день | К, П | 4 |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | Защита ЖКТ, улучшение пищевого поведения | Исследование в клинической практике | 250–500 мг 1–2 раза в день | К, П | 3 |
| <i>Bifidobacterium longum</i> | Поддержка иммунной функции, влияние на настроение | Исследования на моделях животных | 1–5×10 ⁹ КОЕ в день | К, П | 5 |
| <i>Lactocaseibacillus casei</i> | Улучшение общего состояния, поддержка микробиоты | Улучшение психоэмоционального здоровья | 1–10 ⁹ КОЕ в день | К, Ж, Й | 4 |

непрерывный рост аллергических болезней у детей. Предпосылками для изучения возможностей модификации кишечной микробиоты в стратегиях лечения и профилактики аллергических заболеваний стали накопленные к началу нового тысячелетия многочисленные доказательства решающей роли кишечного микробного баланса в созревании и поддержании функций иммунной системы у ребенка, в том числе в процессах формирования оральной толерантности, широкое распространение «гигиенической гипотезы», продемонстрировавшей связь улучшения гигиенических условий жизни и снижения воздействия микробных стимулов на иммунную систему человека с ростом распространенности аллергических заболеваний [176], а также выявление различий в составе кишечной микробиоты у новорожденных, которые сопутствуют развитию атопии [177].

К настоящему времени довольно хорошо изучены и описаны механизмы влияния пробиотиков на развитие и течение атопического дерматита и пищевой аллергии, связанные с усилением барьерных функций кишечного эпителия и снижением его проницаемости, с модификацией аллергена за счет ферментации его микрофлорой, а также с модуляцией локального иммунного ответа и переключением дифференцировки лимфоцитов в сторону регуляторных клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины [176, 178].

Учитывая результаты исследований, продемонстрировавших более низкое присутствие в кишечнике детей с генетической предрасположенностью к атопии лактобактерий, а также обратную ассоциацию между их высоким содержанием в раннем возрасте с развитием аллергических заболеваний [179], многие первые работы в области профилактики аллергии с помощью пробиотиков были сосредоточены на использовании *LGG*, а их эффективность была доказана рядом авторов [180]. Так, назначение *LGG* беременным женщинам с проявлениями атопии в анамнезе за 2–4 недели до родов и далее в течение 6 мес. на фоне кормления ребенка позволило снизить частоту развития пищевой аллергии у детей в 2 раза по сравнению с контрольной группой [148]. Интересными оказались результаты длительного наблюдения за 303 недоношенными детьми из 4 разных РКИ, получавшими разные пробиотические штаммы: дети, которым в перинатальном периоде давали

в качестве саплементации *L. rhamnosus GG*, к 2 годам имели более низкую частоту аллергических заболеваний (АБКМ, atopический дерматит) по сравнению с плацебо (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,38 – 0,99, $P = 0,047$). При этом продолжительность саплементации у них варьировала от 3 до 6 месяцев, а дозы пробиотика – от 1×10^9 до 5×10^{10} КОЕ [97]. Однако проведенный в 2018 г. систематический обзор исследований, изучавших результаты использования *L. rhamnosus GG* для первичной профилактики atopического дерматита, не нашел убедительных доказательств их эффективности [181].

Более выраженный превентивный эффект был получен при использовании *LGG* в комбинации с другими пробиотиками. В недавнем РКИ, включавшем 290 детей раннего возраста, совместное использование *LGG* с *B. animalis* (1×10^9 КОЕ/день) в течение 6 месяцев во втором полугодии жизни предотвращало развитие у них atopического дерматита [182]. Мета-анализ 21 РКИ эффективности различных пробиотических комбинаций в профилактике atopического дерматита у детей также продемонстрировал, что сочетание *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb-12* по сравнению с плацебо снижает риск развития atopического дерматита (ОР = 0,50, 95% ДИ 0,27 – 0,94) при низкой степени убедительности доказательств [97].

Совсем недавно опубликован систематический обзор 37 исследований, изучавших влияние пробиотической саплементации (моноштаммы и комбинации различных видов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus thermophilus*) во время беременности или периода новорожденности на риск развития различных форм пищевой аллергии у детей [183]. Результаты проведенного мета-анализа продемонстрировали, что использование пробиотиков снижает риск развития у детей пищевой аллергии в целом (ОР 0,79; 95% ДИ, 0,63 – 0,99), аллергии к белку коровьего молока (ОР 0,51; 95% ДИ, 0,29 – 0,88) и аллергии к белку куриного яйца (ОР 0,57; 95% ДИ, 0,39 – 0,84). При этом применение пробиотиков только материю во время беременности не подтвердило профилактической эффективности. Авторы подчеркнули, что более убедительным оказался эффект использования комбинированных пробиотиков с 2 и более видами микроорганизмов, а также их более высоких доз: так, увеличение суточной дозы на $1,8 \times 10^9$ КОЕ коррелировало с 4% снижением риска пищевой аллергии у ребенка.

Иммунологические эффекты пробиотиков подтвердили свою клиническую эффективность и с точки зрения формирования вторичной толерантности при проведении аллерген-специфической иммунотерапии. Так, включение пробиотиков (*L. Rhamnosus*) в комплекс лечения одновременно с оральной иммунотерапией аллергенами арахиса и яйца повышает эффективность АСИТ и способствует снижению частоты развития нежелательных эффектов. Результаты применения пробиотиков при лечении аллергических заболеваний у детей позволили выявить ряд штаммов, обладающих наибольшим потенциалом (табл. 18).

Так, в работах E. Isolauri (1996 – 2003) было показано достоверное снижение проявлений атопического дерматита при длительном назначении детям LGG и *B. lactis* Bb12. В группе детей, получавших пробиотики, отмечено снижение CD4 лимфоцитов в крови и нарастание TGFP [184].

Таким образом, накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о мощном потенциале, который может быть реализован с помощью использования пробиотиков в программах профилактики и лечения аллергических заболеваний у детей. Тем не менее, эксперты подчеркивают необходимость проведения новых, хорошо спланированных исследований. Они в конечном итоге позволят определить конкретные штаммы пробиотиков, которые могут быть эффективны при лечении пищевой аллергии у детей, а также оптимальную дозу и продолжительность введения.

Заключение

Таким образом, с позиций доказательной медицины, на сегодняшний день оправдано применение пробиотиков у детей для лечения и профилактики следующих нозологий: острых кишечных инфекций, антибиотико-ассоциированной диареи, *Clostridioides difficile* инфекции, гастритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, язвенного колита, функциональных расстройств органов пищеварения, острых респираторных инфекций и аллергопатологии.

Выбор пробиотического продукта должен базироваться на нозологии, в связи с чем в его состав должны входить штаммы с доказанной эффективностью при данном заболевании (приложение 2).

Следует выбирать оптимальную форму выпуска препарата (лиофилизат, капсулы с кишечнорастворимой оболочкой). Кроме

Применение пробиотиков при лечении аллергических заболеваний

| Штамм пробиотика | ЛФ | Потенциальные эффекты | Рекомендованная доза | УА |
|--|------|---|----------------------|----|
| <i>Lactocaseibacillus thamnosus</i> CG | К, П | Уменьшение симптомов аллергии, влияние на микробиоту | 5 – 10 млрд КОЕ/день | 3 |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | К, П | Поддержка иммунной системы, снижение воспалительных реакций | 1 – 10 млрд КОЕ/день | 4 |
| <i>Lactocaseibacillus casei</i> | К, П | Снижение аллергических реакций, улучшение состояния кожи | 1 – 5 млрд КОЕ/день | 3 |
| <i>Bifidobacterium lactis</i> | К, П | Улучшение баланса микрофлоры, возможное уменьшение аллергии | 1 – 10 млрд КОЕ/день | 3 |
| <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | К, П | Противовоспалительное действие, поддержка иммунитета | 5 – 10 млрд КОЕ/день | 4 |
| <i>Streptococcus thermophilus</i> | К, П | Поддержка кишечной флоры, помощь при аллергии | 1 – 5 млрд КОЕ/день | 5 |

того, необходимо учитывать правильное оформление упаковки, которая обязательно должна содержать информацию о роде, виде, штамме бактерий, входящих в состав пробиотика, адекватной дозировке (оптимально $10^9 - 10^{10}$ КОЕ).

В рекомендациях представлен обзор современных научных данных, касающихся использования пробиотиков в педиатрии, основанный на результатах клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов. Структурированы данные об эффективности пробиотиков для лечения ряда распространенных заболеваний у детей.

В основу рекомендаций положены результаты анализа многочисленных исследований применения пробиотиков, их влияния на микробиоценоз кишечника, иммунную систему и патогенные микроорганизмы, а также изучение клинических проявлений такого воздействия, понимание механизмов эффективности и возможные риски при использовании пробиотиков у детей.

Данная работа станет полезным научным ресурсом для специалистов в области педиатрии, микробиологии и иммунологии, а также для всех врачей, занимающихся вопросами сохранения детского здоровья и развития перспективных методов лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей.

Приложение 1

**Уровни достоверности доказательности
применения пробиотиков**

| | |
|-----|---|
| УДД | Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5 |
| 1 | Систематические обзоры исследований |
| 2 | Отдельные исследования |
| 3 | Наблюдательные исследования без последовательного контроля |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Приложение 2

**Эффективность пробиотических штаммов при различных
заболеваниях с позиции доказательной медицины [1, 5–8, 12,
15–19, 21, 24–27, 29–37, 39–41, 43, 46–54, 56–63, 66, 67, 69–72, 74, 75,
78, 81, 83, 85, 86, 89, 91, 96, 97, 99–101, 114, 119, 129, 131, 132, 137–141,
143, 144, 146, 148, 149, 155, 157, 185–201]**

| Заболевание | Количество РКИ | Высокий уровень доказательности | Умеренный уровень доказательности | Низкий уровень доказательности |
|-----------------------------------|----------------|--|-----------------------------------|--|
| Профилактика | | | | |
| Аллергические заболевания | 3 | Нет | Нет | Нет |
| Антибиотик-ассоциированная диарея | 61 | <i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i> 1-745 <i>LaLcLr mix</i> <i>L. casei</i> <i>DN114001</i> | <i>E. faecalis</i> SF38 | <i>LhLr mix</i> <i>C. butyricum</i> 588 <i>L. acidophilus</i> La5 + <i>B. lactis</i> Bb12 |

Продолжение приложения 2

| Заболевание | Количество РКИ | Высокий уровень доказательности | Умеренный уровень доказательности | Низкий уровень доказательности |
|---|----------------|--|-----------------------------------|--|
| Профилактика инфекции <i>C. difficile</i> | 23 | <i>L. rhamnosus</i> GG | Нет | <i>S. boulardii</i> <i>LaLcLrmix</i> <i>L. casei</i> 114001 |
| Профилактика побочных эффектов эрадикационной терапии | 16 | <i>S. boulardii</i> I-745 <i>LhLr</i> mix | <i>L. rhamnosus</i> GG | Нет |
| Некротизирующий энтероколит | 17 | <i>L. rhamnosus</i> GG + lactoferrin <i>B. infantis</i> + <i>B. lactis</i> + <i>S. thermophilus</i> | Нет | <i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i> <i>L. reuteri</i> 17938 <i>B. lactis</i> Bb12 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> ' |
| Диарея путешественников | 7 | <i>S. boulardii</i> I-745 | Нет | Нет |
| Лечение | | | | |
| Острая диарея у взрослых | 9 | <i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i> I-745 | <i>E. faecalis</i> SF68 | |
| Рецидивы инфекции <i>C. difficile</i> | 4 | <i>S. boulardii</i> I-745 | Нет | Нет |
| Колики кишечные у младенцев | 4 | <i>L. reuteri</i> 17938 | Нет | Нет |
| Запор | 3 | Нет | <i>B. lactis</i> 173010 | Нет |

Окончание приложения 2

| Заболевание | Количество РКИ | Высокий уровень доказательности | Умеренный уровень доказательности | Низкий уровень доказательности |
|---|----------------|--|---|--|
| Повышение эффективности эрадикационной терапии <i>H. pylori</i> | 35 | <i>LhLr</i> mix | <i>L. acidophilus</i> La5 + <i>B. lactis</i> Bb12 mix | <i>S. boulardii</i> I-745 <i>L. acidophilus</i> LB <i>C. butyricum</i> 588 |
| Язвенный колит | 25 | 8-штаммовая смесь VSL # 3 | <i>S. boulardii</i> I-745 | <i>E. coli</i> Nissle <i>S. boulardii</i> I-745 |
| Синдром раздраженной кишки | 23 | <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. plantarum</i> 299v <i>B. infantis</i> 35624 <i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i> I-745 <i>L. reuteri</i> 17938 <i>L. acidophilus</i> LB <i>L. casei</i> DN114001 | Нет | 8-штаммовая смесь VSL # 3 <i>B. lactis</i> 173010 |
| Острая диарея у детей | 61 | <i>Vac. clausii</i> mix (O/C, N/R84, T84, Sin8) 8-штаммовая смесь VSL # 3 | LhLr | Нет |

B. – *Bifidobacterium*; *Bac.* – *Bacillus*; *C.* – *Clostridium*; *E.* – *Enterococcus*; *H.* – *Helicobacter*; *LaLcLr* mix: *L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* Lbc80r + *L. rhamnosus* CLR2 (Bio-K +); *LhLr* mix: *L. helveticus* R52 (CNCM I-1722) + *L. rhamnosus* R11 (CNCM I-1720), *Lacidofil*; *S.* – *Saccharomyces*; Синбиотик PpLmLpLp: *Pediococcus pentosaceus* 5 – 33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 77:1, *L. paracasei* ssp. *paracasei* F19, *L. plantarum* 2362 и пищевые волокна (инулин, овсяные отруби, пектин, крахмал); 8-штаммовая смесь (*Bifido.l ongunum* BL03, *Bifido. infantis* subsp. *lactis* BI04, *Bifido. breve* BB02, *L. acidophilus* BA05, *L. plantarum* BP06, *L. paracasei* BP07, *L. helveticus* BD08, *S. thermophiles* – *Streptococcus thermophiles* BT01, VSL # 3).

Литература

1. Yakoob R., Pradeep B. Bifidobacterium sp as Probiotic Agent-Roles and Applications // Journal of Pure & Applied Microbiology. – 2019. – Т. 13, № 3.
2. Leonidovich M. The Doctrine of the Nobel Prize Laureate II Mechnikov on Chronic Autointoxication and Premature Aging. Is Not The Reason for These Processes in The Failure of The Bauhinia Damper // Japanese J Gastro Hepato. – 2021. – Т. 6, № 8. – С. 1-10.
3. Schultz M. Clinical use of E. coli Nissle 1917 in inflammatory bowel disease // Inflammatory bowel diseases. – 2008. – Т. 14, № 7. – С. 1012-1018.
4. Сергеев А., Литусов Н. Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Уральского государственного медицинского университета. Страницы истории // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2013г. Вып. 27. – 2013.
5. Rybalchenko O., Orlova O., Zakharova L., Vishnevskaya O., Markov A. Effect of probiotic bacteria and lipopolisaccharides on epitheliocytes tight junctions of rat jejunum // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2017. – Т. 94, № 6. – С. 80-87.
6. Cook C. M., Makino H., Kato K., Blonquist T., Derrig L., Shibata H. The probiotic Lactisacibacillus paracasei strain Shiota (LcS) in a fermented milk beverage survives the gastrointestinal tract of generally healthy US Adults // International Journal of Food Sciences and Nutrition. – 2023. – Т. 74, № 5. – С. 645-653.
7. Fuller R. Probiotics in man and animals // The Journal of applied bacteriology. – 1989. – Т. 66, № 5. – С. 365-378.
8. Barbosa J. C., Machado D., Almeida D., Andrade J. C., Brandelli A., Gomes A. M., Freitas A. C. Next-generation probiotics // ProbioticsElsevier, 2022. – С. 483-502.
9. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited1 // The Journal of nutrition. – 2007. – Т. 137, № 3. – С. 830S-837S.
10. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh I., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S. J., Berenjian A., Ghasemi Y. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications // Foods. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 92.
11. Zasyapkina N., Aydakova A., Chumak A., Shatalov D., Mikhailova N., Gromakova A., Kaplun A., Davydova V. A new direction in the development of a veterinary drug of the sinbiotic type // Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry. – 2021. – Т. 24, № 7. – С. 30-36.
12. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // Microbial ecology in Health and Disease. – 2013. – Т. 24, № 1. – С. 20399.
13. Шендеров Б., Манвелова М., Степанчук Ю., Скиба Н. Пробиотики и функциональное питание // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – Т. 42, № 7. – С. 30-34.
14. Шендеров Б. А. Современное состояние и перспективы развития концепции «функционального питания» // Пищевая промышленность. – 2003. № 6. – С. 6-8.

15. Saarela M., Mogensen G., Fonden R., Mättö J., Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties // *Journal of biotechnology*. — 2000. — Т. 84, № 3. — С. 197-215.
16. Saarela M. H. Safety aspects of next generation probiotics // *Current Opinion in Food Science*. — 2019. — Т. 30. — С. 8-13.
17. Costa R. L., Moreira J., Lorenzo A., Lamas C. C. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series // *BMC complementary and alternative medicine*. — 2018. — Т. 18. — С. 1-8.
18. Shewale R. N., Sawale P. D., Khedkar C., Singh A. Selection criteria for probiotics: A review // *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. — 2014. — Т. 9, № 1/2. — С. 17.
19. Klaenhammer T. R., Kullen M. J. Selection and design of probiotics // *International journal of food microbiology*. — 1999. — Т. 50, № 1-2. — С. 45-57.
20. Aucott J. N., Fayen J., Grossnicklas H., Morrissey A., Lederman M. M., Salata R. A. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review // *Clinical Infectious Diseases*. — 1990. — Т. 12, № 3. — С. 406-411.
21. Santino I., Alari A., Bono S., Teti E., Marangi M., Bernardini A., Magrini L., Di Somma S., Teggi A. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probioticum // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. — 2014. — Т. 27, № 1. — С. 143-146.
22. Ishida N., Suzuki T., Tokuhiro K., Nagamori E., Onishi T., Saitoh S., Kitamoto K., Takahashi H. D-Lactic acid production by metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae* // *Journal of Bioscience and Bioengineering*. — 2006. — Т. 101, № 2. — С. 172-177.
23. Baek S. H., Kwon E. Y., Bae S. J., Cho B. R., Kim S. Y., Hahn J. S. Improvement of D-lactic acid production in *Saccharomyces cerevisiae* under acidic conditions by evolutionary and rational metabolic engineering // *Biotechnology Journal*. — 2017. — Т. 12, № 10. — С. 1700015.
24. Van den Nieuwboer M., Brummer R. J., Guarner F., Morelli L., Cabana M., Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? // *Beneficial microbes*. — 2015. — Т. 6, № 1. — С. 3-17.
25. Daniali M., Nikfar S., Abdollahi M. Antibiotic resistance propagation through probiotics // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. — 2020. — Т. 16, № 12. — С. 1207-1215.
26. Banerjee S. Recommendation and limitation of probiotics supplements // *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry*. — 2021. — Т. 3, № 3. — С. 19-22.
27. Floch M. H. Probiotic safety and risk factors // *Journal of clinical gastroenterology*. — 2013. — Т. 47, № 5. — С. 375-376.
28. Федорова О., Юнусова З., Шурбина М., Валева Р. Пробиотические препараты: характеристика, критерии, требования к ним // *Вестник Казанского технологического университета*. — 2016. — Т. 19, № 7. — С. 142-145.

29. Latif A., Shehzad A., Niazi S., Zahid A., Ashraf W., Iqbal M. W., Rehman A., Riaz T., Aadil R. M., Khan I. M. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – T. 14.
30. Mazziotta C., Tognon M., Martini F., Torreggiani E., Rotondo J. C. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health // *Cells*. – 2023. – T. 12, № 1. – C. 184.
31. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F. J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics // *Advances in nutrition*. – 2019. – T. 10, № suppl_1. – C. S49-S66.
32. Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome // *Nutrients*. – 2020. – T. 12, № 4. – C. 1107.
33. Martínez-Guardado I., Arboleya S., Grijota F. J., Kaliszewska A., Gueimonde M., Arias N. The therapeutic role of exercise and probiotics in stressful brain conditions // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – T. 23, № 7. – C. 3610.
34. Purton T., Staskova L., Lane M. M., Dawson S. L., West M., Firth J., Clarke G., Cryan J. F., Berk M., O'Neil A. Prebiotic and probiotic supplementation and the tryptophan-kynurenine pathway: A systematic review and meta analysis // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2021. – T. 123. – C. 1-13.
35. Gu Q., Li P. Biosynthesis of vitamins by probiotic bacteria // *Probiotics and prebiotics in human nutrition and health*. – 2016. – C. 135-48.
36. Madsen K. Probiotics and the immune response // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2006. – T. 40, № 3. – C. 232-234.
37. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants // *Pediatric research*. – 2006. – T. 60, № 2. – C. 221-224.
38. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2019. – T. 53. – C. S1-S41.
39. Maldonado Galdeano C., Cazorla S. I., Lemme Dumit J. M., Vélez E., Perdigón G. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2019. – T. 74, № 2. – C. 115-124.
40. Ashraf R., Shah N. P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2014. – T. 54, № 7. – C. 938-956.
41. Delzenne N. M., Neyrinck A. M., Bäckhed F., Cani P. D. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2011. – T. 7, № 11. – C. 639-646.
42. Toscano M., De Grandi R., Stronati L., De Vecchi E., Drago L. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium longum* BB536 on the healthy gut microbiota composition at phyla and species level: A preliminary study // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – T. 23, № 15. – C. 2696.

43. Li H.-Y., Zhou D.-D., Gan R.-Y., Huang S.-Y., Zhao C.-N., Shang A., Xu X.-Y., Li H.-B. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review // *Nutrients*. — 2021. — Т. 13, № 9. — С. 3211.
44. Shaikh A. M., Sreeja V. Metabiotics and their health benefits // *International Journal of Fermented Foods*. — 2017. — Т. 6, № 1. — С. 11-23.
45. Бухарин О. Инфекция-модельная система ассоциативного симбиоза // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2009. № 1. — С. 83-86.
46. Khaneghah A. M., Abhari K., Eş I., Soares M. B., Oliveira R. B., Hosseini H., Rezaei M., Balthazar C. F., Silva R., Cruz A. G. Interactions between probiotics and pathogenic microorganisms in hosts and foods: A review // *Trends in Food Science & Technology*. — 2020. — Т. 95. — С. 205-218.
47. Applegate J. A., Fischer Walker C. L., Ambikapathi R., Black R. E. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children // *BMC public health*. — 2013. — Т. 13. — С. 1-8.
48. Brüßow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update // *F1000Research*. — 2019. — Т. 8.
49. Doron S., Gorbach S. L. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease // *Expert review of anti-infective therapy*. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 261-275.
50. Guandalini S., Sansotta N. Probiotics Use in Infectious Disease (Respiratory, Diarrhea, and Antibiotic-Associated Diarrhea) // *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* Elsevier, 2017. — С. 299-313.
51. Higuchi T., Furuichi M., Maeda N., Tsugawa T., Ito K. Effects of probiotics in children with acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis focusing on probiotics utilized in Japan // *Journal of Infection and Chemotherapy*. — 2024. — Т. 30, № 4. — С. 337-342.
52. Lu Y., Han S., Zhang S., Wang K., Lv L., McClements D. J., Xiao H., Berglund B., Yao M., Li L. The role of probiotic exopolysaccharides in adhesion to mucin in different gastrointestinal conditions // *Current Research in Food Science*. — 2022. — Т. 5. — С. 581-589.
53. Arora T., Singh S., Sharma R. K. Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential // *Nutrition*. — 2013. — Т. 29, № 4. — С. 591-596.
54. Zhang L., Wang Y., Zhang R., Jia H., Liu X., Zhu Z. Effects of three probiotics and their interactions on the growth performance of and nutrient absorption in broilers // *PeerJ*. — 2022. — Т. 10. — С. e13308.
55. Hossain M. I., Nasrin S., Das R., Palit P., Sultana A.-A., Sobi R. A., Khan S. H., Dash S., Chisti M. J., Ahmed T. Symptomatic and Asymptomatic *Campylobacter* Infections and Child Growth in South Asia: Analyzing Data from the Global Enteric Multicenter Study // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. — 2023. — Т. 108, № 6. — С. 1204.

56. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S. C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens // *Nature Reviews Microbiology*. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 171-184.
57. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V., Dans L. F. Cochrane Review: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // *Evidence Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. — 2011. — Т. 6, № 6. — С. 1894-2021.
58. Alvarez-Olmos M. I., Oberhelman R. A. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy // *Clinical infectious diseases*. — 2001. — Т. 32, № 11. — С. 1567-1576.
59. Freedman S. B., Finkelstein Y., Pang X. L., Chui L., Tarr P. I., VanBuren J. M., Olsen C., Lee B. E., Hall-Moore C. A., Sapien R. Pathogen-specific effects of probiotics in children with acute gastroenteritis seeking emergency care: a randomized trial // *Clinical Infectious Diseases*. — 2022. — Т. 75, № 1. — С. 55-64.
60. Reid G., Jass J., Sebulsy M. T., McCormick J. K. Potential uses of probiotics in clinical practice // *Clinical microbiology reviews*. — 2003. — Т. 16, № 4. — С. 658-672.
61. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? // *Archives of disease in childhood*. — 2016. — Т. 101, № 4. — С. 398-403.
62. Mahajan M., Manjot K. Probiotics and health benefits: A review // *International Journal of Food and Nutritional Sciences* | Volume. — 2022. — Т. 11, № 6.
63. Sanders M. E., Merenstein D. J., Reid G., Gibson G. R., Rastall R. A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. — 2019. — Т. 16, № 10. — С. 605-616.
64. Ивашкин В., Маев И., Абдулганиева Д., Алексеенко С., Ивашкина Н., Корочанская Н., Маммаев С., Полуэктова Е., Трухманов А., Успенский Ю. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2020. — Т. 30, № 2. — С. 76-89.
65. Корниенко Е. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков // *Медицинский совет*. — 2020. № 10. — С. 88-96.
66. Goldenberg J. Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C. K. F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2017. № 12.
67. Szajewska H., Berni Canani R., Domellöf M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Lo Vecchio A., Mihatsch W. A., Mosca A., Orel R. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN

Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2022. — Т. 76, № 2. — С. 232-247.

68. Poto R., Laniro G., de Paulis A., Spadaro G., Marone G., Gasbarrini A., Varricchi G. Is there a role for microbiome-based approach in common variable immunodeficiency? // Clinical and Experimental Medicine. — 2023. — Т. 23, № 6. — С. 1981-1998.

69. Cunningham-Rundles S., Ahrné S., Johann-Liang R., Abuav R., Dunn-Navarra A.-M., Grasseby C., Bengmark S., Cervia J. S. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection // Nutrients. — 2011. — Т. 3, № 12. — С. 1042-1070.

70. Kobyliak N., Conte C., Cammarota G., Haley A. P., Styriak I., Gaspar L., Fusek J., Rodrigo L., Kruzliak P. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view // Nutrition & metabolism. — 2016. — Т. 13. — С. 1-13.

71. Tao Y.-W., Gu Y.-L., Mao X.-Q., Zhang L., Pei Y.-F. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis // Journal of translational medicine. — 2020. — Т. 18. — С. 1-11.

72. Nazemian V., Shadnough M., Manaheji H., Zaringhalam J. Probiotics and inflammatory pain: a literature review study // Middle East Journal of Rehabilitation and Health. — 2016. — Т. 3, № 2.

73. Ивашкин В., Маев И., Абдулганиева Д., Алексеенко С., Горелов А., Захарова И., О Ю З., Ивашкина Н., Корочанская Н., Маммаев С. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2021. — Т. 31, № 2. — С. 65-91.

74. Szajewska H., Canani R. B., Domellöf M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Vecchio A. L., Mihatsch W. A., Mosca A., Salvatore S. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2023. — Т. 76, № 2. — С. 232-247.

75. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2014. — Т. 58, № 4. — С. 531-539.

76. Biswas S., Bal B. Comparative, randomized-controlled trial on efficacy and safety of Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii in treatment of acute diarrhea in Indian children (COMPARE-GG trial) // International Journal. — 2023. — Т. 10, № 2. — С. 131.

77. Sanklecha M., Verma L., Pai U., Mishra S., Maqsood S., Birla A. Lactobacillus rhamnosus GG evaluation in acute diarrhea (LEAD): An observational study // *Cureus*. — 2022. — T. 14, № 4.

78. Mahyar A., Ayazi P., Pashaei H., Arad B., Oveisi S., Esmaeili S. The effect of the yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* on acute diarrhea in children // *Journal of Comprehensive Pediatrics*. — 2021. — T. 12, № 4.

79. Saviano A., Brigida M., Migneco A., Gunawardena G., Zanza C., Candelli M., Franceschi F., Ojetti V. Lactobacillus reuteri DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in diarrhea and constipation: Two sides of the same coin? // *Medicina*. — 2021. — T. 57, № 7. — C. 643.

80. Sun X., Kong J., Zhu S., Liu C. A systematic review and meta-analysis: the therapeutic and preventive effect of Lactobacillus reuteri DSM 17,938 addition in children with diarrhea // *BMC gastroenterology*. — 2023. — T. 23, № 1. — C. 141.

81. Hojsak I., Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. — 2024. — T. 27, № 1. — C. 1.

82. Tremblay A., Bronner S., Binda S. Review and Perspectives on Bifidobacterium lactis for Infants' and Children's Health // *Microorganisms*. — 2023. — T. 11, № 10. — C. 2501.

83. Săsăran M. O., Mărginean C. O., Adumitrăchioaiei H., Meliț L. E. Pathogen-specific benefits of probiotic and Synbiotic use in childhood acute gastroenteritis: an updated review of the literature // *Nutrients*. — 2023. — T. 15, № 3. — C. 643.

84. Cheng H., Ma Y., Liu X., Tian C., Zhong X., Zhao L. A systematic review and meta-analysis: Lactobacillus acidophilus for treating acute gastroenteritis in children // *Nutrients*. — 2022. — T. 14, № 3. — C. 682.

85. Ouweland A. C., Invernici M., Messori M. R., Furlaneto F. Multistrain Probiotics and Benefits to Consumer's Health // *Probiotics and Prebiotics in Foods*. — 2021. — C. 81.

86. Ryan J. J., Patno N. M. Short-term tolerability, safety, and gut microbial composition responses to a multi-strain probiotic supplement: an open-label study in healthy adults // *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. — 2021. — T. 20, № 1. — C. 24.

87. Schnadower D., Tarr P. I., Casper T. C., Gorelick M. H., Dean J. M., O'Connell K. J., Mahajan P., Levine A. C., Bhatt S. R., Roskind C. G. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — T. 379, № 21. — C. 2002-2014.

88. Massacci F. R., Lovito C., Tofani S., Tentellini M., Genovese D. A., De Leo A. A. P., Papa P., Magistrali C. F., Manuali E., Tralbalza-Marinucci M. Dietary *Saccharomyces cerevisiae boulardii* CNCM I-1079 positively affects performance and intestinal ecosystem in broilers during a *Campylobacter jejuni* infection // *Microorganisms*. — 2019. — T. 7, № 12. — C. 596.

89. Schnadower D., O'Connell K. J., VanBuren J. M., Vance C., Tarr P. I., Schuh S., Hurley K., Rogers A. J., Poonai N., Roskind C. G. Association between diarrhea duration and severity and probiotic efficacy in children with acute gastroenteritis // Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. — 2021. — Т. 116, № 7. — С. 1523-1532.

90. Poon T., Juana J., Noori D., Jeansen S., Pierucci-Lagha A., Musa-Veloso K. Effects of a fermented dairy drink containing *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients*. — 2020. — Т. 12, № 11. — С. 3443.

91. Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders // *Nutrients*. — 2024. — Т. 16, № 6. — С. 778.

92. Манкевич Р., Савич О., Завада А., Кудин А. Особенности терапии ротавирусной инфекции у детей на современном этапе // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2016. — Т. 4, № 2. — С. 277-282.

93. Плоскирева А. А., Горелов А. В. Тактика пробиотической терапии при острых кишечных инфекциях у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2015. — Т. 10, № 2. — С. 40-46.

94. Petrova M. I., Reid G., Ter Haar J. A. *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1, aka *Lactobacillus rhamnosus* GR-1: past and future perspectives // *Trends in microbiology*. — 2021. — Т. 29, № 8. — С. 747-761.

95. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *The Journal of pediatrics*. — 1999. — Т. 135, № 5. — С. 564-568.

96. Mitra A. K., Asala A. F., Malone S., Mridha M. K. Effects of Probiotics in Adults with Gastroenteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials // *Diseases*. — 2023. — Т. 11, № 4. — С. 138.

97. Tan-Lim C. S. C., Esteban-Ipac N. A. R., Recto M. S. T., Castor M. A. R., Casis-Hao R. J., Nano A. L. M. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2021. — Т. 32, № 6. — С. 1255-1270.

98. Pringle K., Lopman B., Vega E., Vinje J., Parashar U. D., Hall A. J. Noroviruses: epidemiology, immunity and prospects for prevention // *Future microbiology*. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 53-67.

99. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea // *Travel medicine and infectious disease*. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 97-105.

100. Guarino A., Guandalini S., Vecchio A. L. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea // *Journal of clinical gastroenterology*. — 2015. — Т. 49. — С. S37-S45.

101. Su G. L., Ko C. W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A. V., Morgan R. L. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the

management of gastrointestinal disorders // *Gastroenterology*. — 2020. — Т. 159, № 2. — С. 697-705.

102. Ермоленко К., Комарова А., Драп А., Раздьяконова И. Диарея путешественников у детей // *Фарматека*. — 2016. № 11. — С. 324.

103. Захаренко С. М. Антибиотики и пробиотики в профилактике и терапии диареи путешественников // *Инфекционные болезни*. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 61-69.

104. Бехтерева М. К., Луппова Н. Е., Приворотский В. Ф. Диареи путешественников у взрослых и детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2014. — Т. 9, № 2. — С. 48-58.

105. Еровиченков А. А., Пшеничная П. Ю., Ишмухаметов А. А., Горелов А. В., Акимкин В. Г. Диарея путешественников: решенные и нерешенные вопросы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2021. — Т. 20, № 3. — С. 118-128.

106. Katelaris P. H., Salam I., Farthing M. J. Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea? // *New England Journal of Medicine*. — 1995. — Т. 333, № 20. — С. 1360-1361.

107. Захарова И., Бережная И., Сугян Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? // *Медицинский совет*. — 2017. № 19. — С. 126-133.

108. Щербаков П. Л., Нижевич А., Амирова В. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: особенности коррекции микрофлоры // *Вопросы практической педиатрии*. — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 44-51.

109. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea // *New England journal of medicine*. — 2002. — Т. 346, № 5. — С. 334-339.

110. Abad C. L. R., Safdar N. A review of *Clostridioides difficile* infection and antibiotic-associated diarrhea // *Gastroenterology Clinics*. — 2021. — Т. 50, № 2. — С. 323-340.

111. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management // *Therapeutic advances in infectious disease*. — 2023. — Т. 10. — С. 20499361231154443.

112. Giannelli F. R. Antibiotic-associated diarrhea // *Jaapa*. — 2017. — Т. 30, № 10. — С. 46-47.

113. Takedani Y., Nakamura T., Fukiwake N., Imada T., Mashino J., Morimoto T. Clinical characteristics and factors related to antibiotic-associated diarrhea in elderly patients with pneumonia: a retrospective cohort study // *BMC geriatrics*. — 2021. — Т. 21. — С. 1-9.

114. Hempel S., Newberry S. J., Maher A. R., Wang Z., Miles J. N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P. G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. — 2012. — Т. 307, № 18. — С. 1959-1969.

115. McFarland L. V., Ozen M., Dinleyici E. C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*

infections // *World journal of gastroenterology*. — 2016. — Т. 22, № 11. — С. 3078.

116. Горелов А., Андреева И., Захаренко С., Синопальников А. Применение пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12: метаанализ эффективности для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* // *Терапия*. — 2023. — Т. 9, № 10. — С. 74-82.

117. Ермоленко К. Д., Потапова Т. В., Силав К. В., Жданов К. В., Лиознов Д. А., Гусев Д. А. Прогнозирование течения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на основе клинико-лабораторных характеристик заболевания // *Научно-практический журнал*. — 2024. — Т. 96, № 11. — С. 1042-1048.

118. Хавкин А., Блат С. Роль пробиотической терапии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей // *Детские инфекции*. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 53-58.

119. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics // *Applied microbiology and biotechnology*. — 2018. — Т. 102. — С. 1-7.

120. Kumar S., Metz D. C., Kaplan D. E., Goldberg D. S. Treatment of *Helicobacter pylori* is not associated with future *Clostridium difficile* infection // *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. — 2020. — Т. 115, № 5. — С. 716-722.

121. Корниенко Е., Минина С. Пробиотики в лечении инфекции *Helicobacter pylori* // *Медицинский совет*. — 2015. № 14. — С. 69-72.

122. McFarland L. V., Malfertheiner P., Huang Y., Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events // *World Journal of Meta-analysis*. — 2015. — Т. 3, № 2. — С. 97-117.

123. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90, № 1. — С. 22-26.

124. Баранов А., Намазова-Баранова Л., Куличенко Т. В., Бакрадзе М., Дегтярева Е., Огородова Л., Гудков К., Таточенко В. Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8, № 6. — С. 61-66.

125. Осидак Л., Дриневский В., Данини Г., Мурадян А., Румель Н. Внутрибольничные респираторные инфекции у детей и роль коронавирусов в их возникновении // *Детские инфекции*. — 2003. № 2. — С. 16-21.

126. Самсыгина Г. Рецидивирующая респираторная инфекция у детей // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2011. № 4. — С. 24-26.

127. Горелов А. В., Плоскирева А. А., Бондарева А. В., Каннер Е. В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций // *Вопросы практической педиатрии*. — 2014. — Т. 9, № 5. — С. 77-83.

128. Caceres P., Montes S., Vega N., Cruchet S., Brunser O., Gotteland M. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on acute respiratory infections and intestinal secretory IgA in children // *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. – 2010. – T. 5, № 04. – C. 353-362.
129. Lehtoranta L., Latvala S., Lehtinen M. J. Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: A narrative review // *Nutrients*. – 2020. – T. 12, № 10. – C. 3163.
130. Shi H. Y., Zhu X., Li W. L., Mak J. W., Wong S. H., Zhu S. T., Guo S. L., Chan F. K., Zhang S. T., Ng S. C. Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: a systematic review of animal and clinical studies // *European journal of nutrition*. – 2021. – C. 1-24.
131. Luoto R., Isolauri E., Lehtonen L. Safety of *Lactobacillus* GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience // *Clinical infectious diseases*. – 2010. – T. 50, № 9. – C. 1327-1328.
132. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J. H., Poussa T., Näse L., Saxelin M., Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // *Bmj*. – 2001. – T. 322, № 7298. – C. 1327.
133. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., Szajewska H., Mišak Z., Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clinical Nutrition*. – 2010. – T. 29, № 3. – C. 312-316.
134. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., Milošević M., Krznarić Ž., Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics*. – 2010. – T. 125, № 5. – C. e1171-e1177.
135. Kumpu M., Kekkonen R., Korpela R., Tynkkynen S., Järvenpää S., Kautiainen H., Allen E., Hendley J., Pitkäranta A., Winther B. Effect of live and inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG on experimentally induced rhinovirus colds: randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial // *Beneficial microbes*. – 2015. – T. 6, № 5. – C. 631-639.
136. Wang W., Chen L., Zhou R., Wang X., Song L., Huang S., Wang G., Xia B. Increased proportions of Bifidobacterium and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease // *Journal of clinical microbiology*. – 2014. – T. 52, № 2. – C. 398-406.
137. Laursen R. P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers – a systematic review // *European journal of pediatrics*. – 2018. – T. 177. – C. 979-994.
138. Scott A. M., Clark J., Julien B., Islam F., Roos K., Grimwood K., Little P., Del Mar C. B. Probiotics for preventing acute otitis media in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. № 6.
139. Paknahad Z., Moravejolahkami A. R. Probiotics against viruses; COVID-19 is a paper tiger: a Systematic Review // *Endocrine, Metabolic & Im-*

mune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). – 2021. – T. 21, № 7. – C. 1252-1260.

140. Emadzadeh M., Kabiri M. Assessment of the Prophylactic Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Against COVID-19 Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Clinical Medicine & Research*. – 2024. – T. 22, № 2. – C. 97-106.

141. Mirashrafi S., Moravejolahkami A. R., Zehi Z. B., Kermani M. A. H., Bahreini-Esfahani N., Haratian M., Dashti M. G., Pourhossein M. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2021. – T. 46. – C. 1-8.

142. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G. L., Marchisio P., Galli L., Cutrera R., de Martino M., Antonini S., Becherucci P., Biasci P. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus // *Italian journal of pediatrics*. – 2021. – T. 47. – C. 1-17.

143. Khan Laghari I., Nawaz T., Mustafa S., Jamali A. A., Fatima S. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children // *BMC pediatrics*. – 2023. – T. 23, № 1. – C. 505.

144. Li K.-L., Wang B.-Z., Li Z.-P., Li Y.-L., Liang J.-J. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection // *World journal of pediatrics*. – 2019. – T. 15. – C. 255-261.

145. Johanesen P. A., Dwinell M. B. Flagellin-independent regulation of chemokine host defense in *Campylobacter jejuni*-infected intestinal epithelium // *Infection and immunity*. – 2006. – T. 74, № 6. – C. 3437-3447.

146. Lundelin K., Poussa T., Salminen S., Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2017. – T. 28, № 2. – C. 170-175.

147. Szajewska H., Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children // *Postgraduate medicine*. – 2020. – T. 132, № 5. – C. 441-451.

148. Jiang L., Zhang L., Xia J., Cheng L., Chen G., Wang J., Raghavan V. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy on multiple food allergies and gut microbiota: a systematic review and meta-analysis // *Nutrition Reviews*. – 2024. – C. nuae024.

149. Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E., Prescott S. L., Reimer R. A., Salminen S. J., Scott K., Stanton C., Swanson K. S., Cani P. D. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2017. – T. 14, № 8. – C. 491-502.

150. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // *Gastroenterology*. – 2016. – T. 150, № 6. – C. 1262-1279. e2.

151. Ермоленко К., Гончар Н., Ермоленко Е., Суворова М., Тарасова Е., Котылева М., Лобзин Ю. Роль острых кишечных инфекций вирусной этиологии в формировании функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей // Фарматека. — 2016. — Т. 1, № 314. — С. 55.

152. Бельмер С. В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации

Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65, № 4. — С. 150-161.

153. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // European journal of nutrition. — 2018. — Т. 57. — С. 1-24.

154. Nicholson J. K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions // Science. — 2012. — Т. 336, № 6086. — С. 1262-1267.

155. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B., Morelli L., Canani R. B., Flint H. J., Salminen S. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nature reviews Gastroenterology & hepatology. — 2014.

156. Vasant D. H., Paine P. A., Black C. J., Houghton L. A., Everitt H. A., Corsetti M., Agrawal A., Aziz I., Farmer A. D., Eugenicos M. P. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome // Gut. — 2021. — Т. 70, № 7. — С. 1214-1240.

157. Ding F. C. L., Karkhaneh M., Zorzela L., Jou H., Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review // Paediatrics & child health. — 2019. — Т. 24, № 6. — С. 383-394.

158. Fukudo S., Okumura T., Inamori M., Okuyama Y., Kanazawa M., Kamiya T., Sato K., Shiotani A., Naito Y., Fujikawa Y. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020 // Journal of gastroenterology. — 2021. — Т. 56, № 3. — С. 193-217.

159. Lacy B. E., Pimentel M., Brenner D. M., Chey W. D., Keefer L. A., Long M. D., Moshiree B. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome // Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. — 2021. — Т. 116, № 1. — С. 17-44.

160. Gwee K.-A. The Challenge of Managing IBS in the Real World: Dogma, Dictates, Denials // Digestive Diseases and Sciences. — 2024. — С. 1-3.

161. Lacy B. E., Chase R. C., Cangemi D. J. The treatment of functional dyspepsia: Present and future // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. — 2023. — Т. 17, № 1. — С. 9-20.

162. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis // World journal of gastroenterology: WJG. — 2015. — Т. 21, № 10. — С. 3072.

163. Dale H. F., Rasmussen S. H., Asiller Ö. Ö., Lied G. A. Probiotics in irritable bowel syndrome: an up-to-date systematic review // *Nutrients*. — 2019. — T. 11, № 9. — C. 2048.
164. Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K. R., Perera R., Roberts N., Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // *BMC gastroenterology*. — 2009. — T. 9. — C. 1-11.
165. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2010. — T. 16, № 1. — C. 69.
166. Kotloff K. L., Nasrin D., Blackwelder W. C., Wu Y., Farag T., Panchalingham S., Sow S. O., Sur D., Zaidi A. K. M., Faruque A. S. G., Saha D., Alonso P. L., Tamboura B., Sanogo D., Onwuchekwa U., Manna B., Ramamurthy T., Kanungo S., Ahmed S., Qureshi S., Quadri F., Hossain A., Das S. K., Antonio M., Hossain M. J., Mandomando I., Acácio S., Biswas K., Tennant S. M., Verweij J. J., Sommerfelt H., Nataro J. P., Robins-Browne R. M., Levine M. M. The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS) // *Lancet Glob Health*. — 2019. — T. 7, № 5. — C. e568-e584.
167. Ringel-Kulka T., Goldsmith J. R., Carroll I. M., Barros S. P., Palsson O., Jobin C., Ringel Y. *Lactobacillus acidophilus* NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain a randomised clinical study // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2014. — T. 40, № 2. — C. 200-207.
168. Zhang Y.-Z., Li Y.-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2014. — T. 20, № 1. — C. 91.
169. Derwa Y., Gracie D., Hamlin P., Ford A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2017. — T. 46, № 4. — C. 389-400.
170. Abraham B. P., Quigley E. M. Probiotics in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology Clinics*. — 2017. — T. 46, № 4. — C. 769-782.
171. Allos B. M., Calderwood S., Baron E. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Campylobacter* infection // *UpToDate*, Waltham, MA. — 2013.
172. Gionchetti P., Calafiore A., Riso D., Liguori G., Calabrese C., Vitali G., Laureti S., Poggioli G., Campieri M., Rizzello F. The role of antibiotics and probiotics in pouchitis // *Annals of gastroenterology*. — 2012. — T. 25, № 2. — C. 100.
173. Vanderhoof J. A., Young R. J. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 1998. — T. 27, № 3. — C. 323-332.
174. Bahari H., Akhgarjand C., Mirmohammadali S. N., Malekahmadi M. Probiotics and eating disorders: a systematic review of humans and animal model studies // *Journal of Eating Disorders*. — 2024. — T. 12, № 1. — C. 193.
175. Baenas I., Camacho-Barcia L., Miranda-Olivos R., Solé-Morata N., Misiolek A., Jiménez-Murcia S., Fernández-Aranda F. Probiotic and prebiotic inter-

ventions in eating disorders: A narrative review // *European Eating Disorders Review*. – 2024.

176. Cuello-Garcia C. A., Brożek J. L., Fiocchi A., Pawankar R., Yepes-Nuñez J. J., Terracciano L., Gandhi S., Agarwal A., Zhang Y., Schünemann H. J. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – T. 136, № 4. – C. 952-961.

177. Furrie E. Probiotics and allergy // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2005. – T. 64, № 4. – C. 465-469.

178. Castellazzi A. M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M. C., Caimmi D., Miraglia del Giudice M., Leonardi S., La Rosa M. Probiotics and food allergy // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2013. – T. 39. – C. 1-10.

179. Rose M., Stieglitz F., Köksal A., Schubert R., Schulze J., Zielen S. Efficacy of probiotic *Lactobacillus GG* on allergic sensitization and asthma in infants at risk // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2010. – T. 40, № 9. – C. 1398-1405.

180. Tan W., Zhou Z., Li W., Lu H., Qiu Z. *Lactobacillus rhamnosus GG* for cow's milk allergy in children: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – T. 9. – C. 727127.

181. Rather I. A., Bajpai V. K., Kumar S., Lim J., Paek W. K., Park Y.-H. Probiotics and atopic dermatitis: an overview // *Frontiers in Microbiology*. – 2016. – T. 7. – C. 507.

182. Meneghin F., Fabiano V., Mameli C., Zuccotti G. V. Probiotics and atopic dermatitis in children // *Pharmaceuticals*. – 2012. – T. 5, № 7. – C. 727-744.

183. Kim N. Y., Ji G. E. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2012. – T. 55, № 6. – C. 193.

184. Isolauri E., Rautava S., Salminen S. Probiotics in the development and treatment of allergic disease // *Gastroenterology Clinics*. – 2012. – T. 41, № 4. – C. 747-762.

185. Yousefi B., Eslami M., Ghasemian A., Kokhaei P., Salek Farrokhi A., Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – T. 234, № 6. – C. 8008-8018.

186. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., Kondratenko Y., Lavrenova N., Korobeynikov A., Kozyrev P., Kramskaya T., Leontieva G., Kudryavtsev I. Auto-probiotics as an approach for restoration of personalised microbiota // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – T. 9. – C. 1869.

187. Śmiałek M., Kowalczyk J., Koncicka A. The use of probiotics in the reduction of *Campylobacter* spp. Prevalence in poultry // *Animals*. – 2021. – T. 11, № 5. – C. 1355.

188. Singh T. P., Natraj B. H. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2021. – T. 47, № 4. – C. 479-498.

189. Saint-Cyr M. J., Haddad N., Taminiau B., Poezevara T., Quesne S., Amelot M., Daube G., Chemaly M., Dousset X., Guyard-Nicodème M. Use of the

- potential probiotic strain *Lactobacillus salivarius* SMXD51 to control *Campylobacter jejuni* in broilers // International journal of food microbiology. — 2017. — T. 247. — C. 9-17.
190. Saint-Cyr M. J., Guyard-Nicodème M., Messaoudi S., Chemaly M., Cappelier J.-M., Dousset X., Haddad N. Recent advances in screening of anti-*Campylobacter* activity in probiotics for use in poultry // Frontiers in microbiology. — 2016. — T. 7. — C. 553.
191. Rossi M., Amaretti A., Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria // Nutrients. — 2011. — T. 3, № 1. — C. 118-134.
192. Neal-McKinney J. M., Lu X., Duong T., Larson C. L., Call D. R., Shah D. H., Konkel M. E. Production of organic acids by probiotic lactobacilli can be used to reduce pathogen load in poultry //. — 2012.
193. Kubasova T., Seidlerova Z., Rychlik I. Ecological adaptations of gut microbiota members and their consequences for use as a new generation of probiotics // International Journal of Molecular Sciences. — 2021. — T. 22, № 11. — C. 5471.
194. Karaseva A., Tsapieva A., Pachebat J., Suvorov A. Draft genome sequence of probiotic *Enterococcus faecium* strain L-3 // Genome announcements. — 2016. — T. 4, № 1. — C. 10.1128/genomea.01622-15.
195. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J. E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® // Microorganisms. — 2014. — T. 2, № 2. — C. 92-110.
196. Jacobi C. A., Schulz C., Malfertheiner P. Treating critically ill patients with probiotics: Beneficial or dangerous? // Gut pathogens. — 2011. — T. 3, № 1. — C. 1-5.
197. Giannetti E., Staiano A. Probiotics for irritable bowel syndrome: clinical data in children // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2016. — T. 63, № 1S. — C. S25-S26.
198. Epishkina J., Karetkin B., Panfilov V., Khromova N., Shakir I. Novel cereal-based beverages fermented with probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 8-RA-3 // International Multidisciplinary Scientific GeoConference: SGEM. — 2020. — T. 20, № 6.2. — C. 97-104.
199. Di Gioia D., Aloisio I., Mazzola G., Biavati B. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants // Applied microbiology and biotechnology. — 2014. — T. 98. — C. 563-577.
200. Bratz K., Gözl G., Janczyk P., Nöckler K., Alter T. Analysis of in vitro and in vivo effects of probiotics against *Campylobacter* spp // Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. — 2015. — T. 128, № 3-4. — C. 155-162.
201. Balta I., Butucel E., Stef L., Pet I., Gradisteanu-Pircalabioru G., Chifiriuc C., Gundogdu O., McCleery D., Corcionivoschi N. Anti-*Campylobacter* probiotics: Latest mechanistic insights // Foodborne pathogens and disease. — 2022. — T. 19, № 10. — C. 693-703.