

# Пробиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: эффективность с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова<sup>✉</sup>

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

<sup>✉</sup>anti23@mail.ru

## Аннотация

Пробиотики представляют клинически важные микроорганизмы, имеющие полезные свойства для кишечной микробиоты и способность влиять на заболеваемость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Приведен научный обзор результатов большого числа метаанализов исследований (с 2004 по 2019 г.) по оценке эффективности применения пробиотиков при лечении острой диареи, антибиотикоассоциированной диареи, эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*, при функциональном запоре. По данным 9 метаанализов (из них 2 Кокрейновских метаанализа), применение пробиотиков для лечения острой диареи у взрослых и детей позволяет достоверно сократить продолжительность диареи более чем на 1 сут и способствовать ускорению излечения через 3–4 дня. Наиболее выраженный эффект пробиотиков при острой диарее отмечен у детей до 5 лет, в связи с чем пробиотики включены в Европейские рекомендации для лечения острого гастроэнтерита у детей. По данным 12 метаанализов (из них 3 Кокрейновских метаанализа) пробиотики показали значимую эффективность в предупреждении и лечении антибиотикоассоциированной диареи, снижая риск развития диареи на 40% и более в разных популяциях пациентов (взрослые, пожилые, дети). В 2 Кокрейновских метаанализах показана эффективность пробиотиков для предупреждения диареи, вызванной инфекцией *Clostridioides difficile*, снижая риск на 60% и более. В 14 метаанализах установлена эффективность пробиотиков в дополнение к разным схемам эрадикационной терапии *H. pylori* в увеличении частоты эрадикации и снижении риска развития побочных эффектов антибиотиков на 40–50%, что получило значимость в клинических рекомендациях Маастрихт V (Maastricht V). В 10 метаанализах установлена эффективность пробиотиков по влиянию на кишечный транзит при функциональном запоре, кроме того, пробиотики способствовали уменьшению запоров. Наибольшую клиническую значимость для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ получили два вида пробиотиков – *Lactobacillus* и *Saccharomyces*, а именно штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii*, для лечения функциональных запоров – пробиотики рода *Bifidobacterium lactis*. Кроме того, установлен дозозависимый эффект пробиотиков, и наибольший эффект проявляется при использовании высоких дозировок – не менее  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/сут. Доказательность применения пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ у взрослых и детей также определена в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации 2017 г.

**Ключевые слова:** пробиотики, острая диарея, антибиотикоассоциированная диарея, инфекция *Clostridioides difficile*, инфекция *Helicobacter pylori*, функциональный запор.

**Для цитирования:** Леонова М.В. Пробиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: эффективность с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 57–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200195

## Review

# Probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases: effectiveness from the standpoint of evidence-based medicine

Marina V. Leonova<sup>✉</sup>

Association of Clinical Pharmacologists, Russia

<sup>✉</sup>anti23@mail.ru

## Annotation

Probiotics are clinically important microorganisms which have beneficial effects on the gut microbiota and are able to affect the incidence of gastrointestinal diseases. The article provides a scientific review of a large number of meta-analyses of studies (2004–2019) on assessing the effectiveness of the use of probiotics for the treatment of acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, eradication therapy for *Helicobacter pylori*, and functional constipation. According to the data of 9 meta-analyses (including 2 Cochrane meta-analyses), the use of probiotics for the treatment of acute diarrhea in adults and children can reliably reduce the duration of diarrhea by more than 1 day and accelerate the achievement of cure in 3–4 days. The most pronounced effect of probiotics in acute diarrhea was noted in children under 5 years of age, and therefore probiotics are included in the European guidelines for the treatment of acute gastroenteritis in children. According to the data of 12 meta-analyses (including 3 Cochrane meta-analyses), probiotics have significant effectiveness in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea by reducing the risk of diarrhea by 40% or more in different patient populations (adults, the elderly, children). Two Cochrane meta-analyses have shown the efficacy of probiotics in preventing diarrhea caused by *Clostridioides difficile* infection via reducing the risk by 60% or more. Fourteen meta-analyses have demonstrated the effectiveness of probiotics when taking in addition to different regimens of *H. pylori* eradication therapy, by increasing the rate of eradication and reducing the risk of side effects of antibiotics by 40–50%, which gained significance in the Maastricht V clinical guidelines. In 10 meta-analyses, the effectiveness of probiotics in influencing intestinal transit in functional constipation was established, in addition, probiotics contributed to the improvement of constipation. Two types of probiotics have the greatest clinical significance for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases, they are *Lactobacillus* and *Saccharomyces*, namely strains of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii*, for the treatment of functional constipation – probiotics of the genus *Bifidobacterium lactis*. In addition, a dose-dependent effect of probiotics has been established, and the greatest effect is manifested when using high dosages – at least  $10^9$ – $10^{10}$  CFU / day. The evidence for the use of probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases in adults and children is also defined in the 2017 Guidelines of the World Gastroenterological Organization.

**Key words:** probiotics, acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile* infection, *Helicobacter pylori* infection, functional constipation.

**For citation:** Leonova M.V. Probiotics in the treatment of gastrointestinal diseases: effectiveness from the standpoint of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 57–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200195

Улучшение здоровья человека с помощью модуляции микробиома – развивающаяся стратегия, которая является частью комплексного, целостного подхода к здоровому образу жизни.

Пробиотик – определение сформулировано как «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина». Данный тер-

мин и определение даны Всемирной организацией здравоохранения и Food and Agriculture Organization of the United Nations США в 2001 г. и в дальнейшем поддерживаются Всемирной организацией гастроэнтерологии, Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов [1, 2]. Министрствами здравоохранения Канады и Италии принят перечень основных видов бактерий в качестве пробиотиков:

*Bifidobacterium (adolescentis, animalis, bifidum, brevis longum)* и *Lactobacillus (acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus u salivarius)* в минимальном оптимальном количестве жизнеспособных клеток на уровне  $1 \times 10^8$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в день [3, 4].

Общая польза пробиотиков заключается в создании более благоприятной среды для кишечной микробиоты с помощью общих механизмов для большинства пробиотиков. Два главных общих преимущества, связанных с пробиотиками, – поддержка здорового пищеварительного тракта и здоровой иммунной системы [2]. При этом поддержка здоровой иммунной системы варьирует от предотвращения аллергических заболеваний до подавления воспаления и усиления противоинфекционной активности, а также поддержки здоровья репродуктивного тракта, ротовой полости, легких, кожи и кишечника.

Хотя механизмы действия пробиотиков на молекулярном уровне в значительной степени неизвестны, их действие опосредуется несколькими способами [5]:

- 1) путем прямого взаимодействия со сложной экосистемой кишечника и микрофлорой внутри просвета кишечника;
- 2) взаимодействием с кишечной слизью, энтероцитами, локальной иммунной системой слизистой оболочки кишки и кишечной нервной системой, определяя барьерные эффекты, участвуя в процессах пищеварения и прямого метаболического действия на кишечник, обеспечивая ферментативную активность;
- 3) через передачу сигналов за пределы кишечника в системную иммунную систему, печень и другие потенциальные органы.

Наиболее общие механизмы действия пробиотиков связаны с такими эффектами, как нормализация нормальной микробиоты, антагонизм к потенциальным патогенам и устойчивость к колонизации, регуляция кишечного транзита (см. рисунок) [2]. Эффекты, свойственные отдельным видам пробиотиков, связаны с синтезом витаминов, ферментативной активностью, метаболизмом желчных солей, усилением кишечного барьера. Метаболические эффекты пробиотиков проявляются в способности изменять ферментативные процессы во рту и кишечнике, а также метаболические процессы в слизистой оболочке кишечника. Их потенциальное влияние на метаболизм пищевых компонентов в просвете тонкой кишки включает переваривание лактозы, метаболизм липидов, таких как холестерин, и метаболизм оксалатов. В толстой кишке они способствуют метаболизму трудноусвояемых пищевых углеводов (например, пребиотиков) и оказывают благоприятное влияние на метаболизм белка и аммиака в толстой кишке [6].

Штаммы *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, а также некоторые штаммы *Saccharomyces* являются одними из наиболее широко используемых пробиотиков при расстройстве ЖКТ. Среди лактобацилл пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* наиболее широко известен и хорошо изучен, обладает рядом важных характеристик: высокой устойчивостью к кислотности в желудке и ЖКТ, высокой адгезивностью и высокой противомикробной активностью против многих патогенов [7]. Так, употребление лиофилизированного порошка *L. rhamnosus GG* колонизирует ЖКТ в течение 1–3 дней у большинства людей и до 7 дней – примерно у 30% пациентов [8].

### Пробиотики в лечении и профилактике острой диареи

Острая инфекционная диарея как главное клиническое проявление острого гастроэнтерита может быть вызвана различными этиологическими факторами (бактериями, вирусами) и условиями развития (амбулаторные или госпитальные) и поэтому не всегда требует применения антибактериальных препаратов. Главным образом развитию острой диареи подвержены дети, особенно младшей возрастной

#### Основные эффекты пробиотиков (адаптировано [2]).

##### Редкие штамм-специфические эффекты

- неврологические
- иммунологические
- эндокринологические
- продукция биоактивных веществ

##### Частые класс-эффекты

- синтез витаминов
- прямой антагонизм к патогенам
- усиление кишечного барьера
- участие в метаболизме желчи
- ферментная активность
- нейтрализация канцерогенов

##### Распространенные эффекты для большинства пробиотиков

- колонизация кишечника и урогенитальной системы
- нормализация микробиоты
- конкурентный антагонизм к патогенам
- регуляция кишечного транзита
- функционирование энтероцитов
- продукция короткоцепочечных жирных кислот

группы (до 5 лет). Инфекционная диарея может иметь персистирующий характер, что встречается от 3 до 20% всех эпизодов диареи у детей в возрасте до 5 лет и сопровождается повышением смертности. В целом острая инфекционная диарея представляет большую медико-социальную проблему.

В соответствии с международным консенсусом COMMENT (Consensus Group on Outcome Measures Made in Pediatric Enteral Nutrition Clinical Trials) определены 5 наиболее важных критериев исхода для оценки эффективности лекарственных препаратов по лечению острой диареи в клинических исследованиях (КИ): продолжительность диареи (основной исход), степень дегидратации, необходимость госпитализации (или продолжительность госпитализации для стационарных больных), доля излеченных через 48 ч и побочные эффекты; для исследований по профилактике развития диареи: частота случаев диареи (основной исход), профилактика обезвоживания, профилактика госпитализации и побочные эффекты [9].

В КИ и метаанализах проводили оценку эффективности применения нескольких штаммов пробиотиков для лечения и профилактики острого гастроэнтерита (острой диареи) у детей: *L. rhamnosus GG*, другие штаммы лактобактерий – *L. reuteri*, *L. acidophilus*, а также *Saccharomyces boulardii*.

Более обобщенные результаты эффективности пробиотиков в лечении острой инфекционной диареи нашли отражение в Кокрейновских метаанализах 2004 и 2010 гг., объединивших результаты рандомизированных КИ (РКИ). Уже в первом метаанализе 2004 г. (23 КИ, n=1917), проведенном в объединенной группе детей и взрослых, выявлена эффективность применения пробиотиков как по сокращению продолжительности диареи (-30,48 ч,  $p < 0,0001$ ), так и по снижению частоты диареи через 3 дня (относительный риск – ОР 0,66,  $p < 0,0001$ ), и результаты не отличались в подгруппах детей и взрослых [10]. Анализ эффективности в зависимости от штаммов пробиотиков, включая *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, показал значимое сокращение продолжительности диареи на 31,18, 36, 25,33, 13,6 ч соответственно.

Во втором метаанализе 2010 г. (63 КИ, n=8014), проведенном преимущественно в детской популяции, первичные исходы показали значимое сокращение средней продолжительности диареи на 24,76 ч ( $p < 0,00001$ ) и снижение частоты диареи продолжительностью  $\geq 4$  дней (ОР 0,41,  $p < 0,00001$ ) [11]. Более детальный анализ в зависимости от видов штаммов пробиотиков подтвердил высокую эффективность *L. rhamnosus GG* по сокращению продолжительности диареи (-26,69 ч,  $p < 0,0001$ ) и снижению частоты длительности диареи  $\geq 4$  дней (ОР 0,59,  $p < 0,007$ ), а для штамма *S. boulardii* – по снижению частоты длительности диареи  $\geq 4$  дней (ОР 0,37,  $p < 0,00049$ ). Кроме того, не было значимого различия в эффективности одного или комбинации штаммов пробиотиков, но большая значимость относилась к живым формам пробиотиков в сравнении с убитыми формами по сокращению продолжительности диареи

(-26,55 ч,  $p < 0,00001$  и -10,39,  $p = 0,32$ ). Анализ доз пробиотиков показал эффективность применения как низкой  $\leq 10^6$ , так и высокой  $\geq 10^6$  КОЕ/сут доз.

В 2 последовательных метаанализах (2007 и 2013 гг.) оценивали эффективность штамма *L. rhamnosus* GG для лечения острого гастроэнтерита у детей. В первом метаанализе (8 РКИ,  $n = 988$ ) применение пробиотика в комплексной терапии сопровождалось сокращением продолжительности диареи на 1,1 дня ( $p = 0,008$ ), в том числе ротавирусной этиологии – на 2,1 дня ( $p = 0,006$ ) [12]. Кроме того, отдельно анализировали длительность диареи по дням, и применение пробиотика достоверно снижало риск продолжения диареи на 2-й день (ОР 0,37,  $p = 0,02$ ), на 3-й день (ОР 0,56,  $p = 0,0005$ ) и затяжного течения более 7 дней (ОР 0,25,  $p = 0,01$ ). В последующий метаанализ включено 15 РКИ ( $n = 2963$ ), и результаты также подтвердили значимость применения пробиотика *L. rhamnosus* GG в дополнение к дегидратационной терапии для сокращения длительности диареи у детей на 1,05 дня ( $p = 0,002$ ) [13]; отмечалось также достоверное сокращение продолжительности госпитализации на 1,42 дня ( $p = 0,09$ ). В рамках данного пула РКИ, в которых пробиотик применялся в диапазоне доз с  $1,2 \times 10^8$  до  $2 \times 10^{12}$  КОЕ/сут, удалось провести анализ дозозависимости эффекта штамма *L. rhamnosus* GG в лечении острой диареи у детей: только дозы  $\geq 10^{10}$  КОЕ/сут сопровождалась достоверным сокращением длительности диареи в сравнении с дозами  $\leq 10^{10}$  КОЕ/сут (-1,11 дня,  $p = 0,0007$  против -0,9 дня).

В 3 метаанализах проводилась оценка эффективности других штаммов лактобактерий *L. reuteri* для лечения острого гастроэнтерита у детей до 5 лет. В первом метаанализе (5 РКИ,  $n = 352$ ) два штамма *L. reuteri* ATCC 55730 и DSM 17938 ассоциировались с уменьшением продолжительности диареи на 32,4 и 18,8 ч соответственно ( $p < 0,00001$  и  $p = 0,07$ ) и увеличением частоты выздоровления на 3-й день (ОР 3,85 и ОР 1,27 соответственно,  $p < 0,00001$  и  $p < 0,001$ ) [14]. В другом метаанализе (8 РКИ,  $n = 1229$ ) оценивалась эффективность применения штамма *L. reuteri* DSM 17938 для лечения острой диареи у детей [15]. Применение пробиотика в дозах  $1-4 \times 10^8$  КОЕ/сут для лечения острого гастроэнтерита приводило к сокращению продолжительности диареи на 24,8 ч ( $p = 0,03$ ) и увеличению частоты излечения на 1-й (ОР 11,26,  $p = 0,04$ ) и 2-й день лечения (ОР 4,54,  $p = 0,0002$ ). В последнем метаанализе (4 РКИ,  $n = 347$ ) также получена эффективность применения штамма *L. reuteri* DSM 17938 в дозах  $1-4 \times 10^8$  КОЕ/сут для лечения острой диареи у детей в виде сокращения продолжительности диареи на 0,87 дня ( $p = 0,002$ ) и длительности госпитализации на 0,54 дня ( $p = 0,05$ ), а также увеличению частоты излечения на 1-й (ОР 9,17,  $p = 0,03$ ) и 2-й день лечения (ОР 3,18,  $p = 0,0003$ ) [16].

В одном метаанализе (5 КИ,  $n = 619$ ) проводилась оценка эффективности пробиотика на основе дрожжей *S. boulardii* для лечения острой диареи у детей [17]. Результаты показали, что применение дрожжевого пробиотика тоже приводило к сокращению продолжительности диареи на 1,1 дня ( $p < 0,00001$ ) и увеличению частоты излечения на 2-й день (ОР 4,  $p = 0,01$ ), а также снижению риска длительности заболевания более 7 дней (ОР 0,25,  $p = 0,01$ ).

В дополнение к оценке эффективности пробиотиков в лечении острой диареи у детей проводились исследования при персистирующей инфекционной диарее (длительностью  $> 14$  дней), которые обобщены в Кокрейновском метаанализе (4 РКИ,  $n = 464$ ) [18]. Результаты анализа показали значимую эффективность длительного применения пробиотиков в лечении персистирующей диареи: сокращение продолжительности диареи составило 4,02 дня ( $p < 0,00001$ ), а также выявлено сокращение длительности пребывания в стационаре.

В недавнем метаанализе показано, что профилактическое применение *L. rhamnosus* GG по сравнению с плацебо у госпитализированных детей может значимо снизить общую

частоту развития острой диареи (ОР 0,37,  $p < 0,0001$ ), а также частоту острого гастроэнтерита ротавирусной этиологии (ОР 0,49,  $p < 0,001$ ) [19]. Вместе с тем эффективность другого штамма *L. reuteri* DSM 17938 для профилактики диареи у госпитализированных детей не подтверждена в метаанализе (ОР 0,98–1,22 для разных видов диареи) [15].

Пробиотики включены в рекомендации по лечению острой диареи у детей в ряде развитых и развивающихся стран мира [20]. Так, рекомендациями Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) 2014 г. обозначены наиболее убедительные доказательства эффективности штаммов *L. rhamnosus* GG в лечении острого гастроэнтерита, поскольку этот пробиотик показал наиболее значимое уменьшение тяжести и сокращение продолжительности заболевания; менее убедительные доказательства касались других штаммов лактобактерий [21].

## Пробиотики в лечении и профилактике антибиотикоассоциированной диареи

Антибиотики, используемые в настоящее время для лечения инфекций, убивают не только патогенные микроорганизмы, но и «полезные» микробы, в том числе заселяющей ЖКТ кишечной микробиоты человека. Последствия применения антибиотиков включают кратковременную или длительную утрату микробного разнообразия, потерю числа видов микробов, доминирование в кишечнике патогенных бактерий, в том числе обладающих антибиотико-резистентностью, повышенную и длительную восприимчивость к инфекции и риск реинфекций [22]. Нарушение гомеостаза кишечной микробиоты провоцирует развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД), включая псевдомембранозный энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*.

ААД обычно встречается у 5–35% пациентов, принимающих антибиотики, и варьируется в зависимости от конкретного типа антибиотика, состояния здоровья пациентов и воздействия патогенов [23]. Частота случаев инфекции *C. difficile* среди пациентов, получающих антибиотики, зависит от характеристик препаратов и популяций и составляет 3–10% [24].

Риск диареи, связанный с антибиотиками, в первую очередь обусловлен нарушением защитной микробиоты толстой кишки. Поэтому пробиотики могут использоваться для дополнительной терапии ААД, включая инфекции *C. difficile*, а также для первичной и вторичной профилактики.

За последние 20 лет проведено большое число КИ по оценке эффективности применения пробиотиков для лечения и профилактики ААД. Целью пробиотической терапии является уменьшение последствий нарушения микробиоты, и предложены различные механизмы, посредством которых конкретные пробиотики воздействуют на микробиоту и влияют на *C. difficile*. Наибольшая клиническая значимость показана для штаммов *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*. Штамм *L. rhamnosus* GG уменьшает нарушения проницаемости кишечной стенки, вызванные бактериальной и вирусной инфекцией, благодаря способности образовывать биопленку, которая может механически защищать слизистую оболочку, производить различные растворимые факторы, которые могут повысить выживаемость кишечных крипт, уменьшать апоптоз кишечного эпителия и способствовать сохранению целостности цитоскелета. Кроме того, *L. rhamnosus* GG способен защищать от инфекции благодаря своему лектиноподобному белку, проявляющему выраженную ингибирующую активность против продукции биопленок различными патогенными микроорганизмами [25]. Штамм *L. rhamnosus* GG оказывает положительное влияние на кишечный иммунитет: увеличивает уровень иммуноглобулина А и иммуноглобулинсекретирующих клеток в слизистой оболочке кишечника, стимулируют местное высвобождение интерферона, что облегчает



Таблица 1. Эффективность пробиотиков в снижении риска ААД в детской популяции по данным Кокрейновских метаанализов исследований			
Авторы, год метаанализа	Объем	Штаммы пробиотиков	ОР, уровень значимости <i>p</i>
B. Johnston и соавт., 2011 [32]	16 РКИ, n=3432	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	0,52, <0,0001
J. Goldenberg и соавт., 2015 [33]	23 РКИ, n=3938	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	0,46, <0,0001
Q. Guo и соавт., 2019 [34]	33 РКИ, n=6352	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>C. butyricum</i> , <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>L. cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	0,61, <0,00001

транспорт антигенов к подлежащим лимфоидным клеткам кишечной стенки и способствует фагоцитозу [8, 25]. Штамм *S. boulardii* способен ингибировать небольшое количество патогенов, секретирова белки, которые связывают бактерии, предотвращая их адгезию к слизистой кишечной мембране и ограничивая их рост, инактивировать токсины путем ферментативного расщепления и модулировать желудочно-кишечную иммунную систему, индуцируя высвобождение иммуноглобулинов и цитокинов [25]. Штамм *S. boulardii* способен продуцировать протеазу, которая разрушает токсины, секретируемые *C. difficile*, и ингибирует их связывание с рецепторами, что приводит к снижению энтеротоксического и цитотоксического эффектов *C. difficile* [26].

Уже первый метаанализ A. Avadhani и соавт. (8 РКИ, n=1220) показал, что применение пробиотиков одновременно с антибиотиками у госпитализированных пациентов приводит к статистически значимому снижению ОР ААД на 44% и диареи, ассоциированной с *C. difficile*, – на 71% [27].

К настоящему времени выполнено большое число метаанализов исследований по оценке эффективности пробиотиков в лечении ААД.

В первом небольшом метаанализе E. Videlock и соавт. (34 РКИ, n=4138) изучали частоту развития ААД у пациентов, получавших антибиотики и пробиотики в течение периода лечения антибиотиками [28]. Критерием оценки была заболеваемость диареей независимо от наличия *C. difficile* или развития псевдомембранозного колита. Результаты анализа выявили значимое снижение совокупного риска ААД в пробиотической группе по сравнению с группой плацебо на 47% (ОР 0,53,  $p < 0,00001$ ), и число больных, которых необходимо пролечить для прекращения диареи (number needed to treat – NNT), равнялось 8. При анализе возрастных подгрупп ОР диареи составил 0,53 для взрослых и 0,48 для детей ( $p < 0,00001$  для всех подгрупп).

В более крупном метаанализе S. Hempel и соавт. (63 РКИ, n=11 811) показана статистически значимая связь между приемом пробиотиков и предупреждением диареи на 52% (ОР 0,58,  $p < 0,001$ ), и показатель NNT составил 13 [29]. Анализ в возрастных подгруппах пациентов не выявил достоверных различий в эффективности пробиотиков при ААД у детей и взрослых <65 лет (ОР 0,55,  $p = 0,002$  и ОР 0,54,  $p = 0,008$  соответственно), но вдвое меньшая эффективность отмечена у пожилых пациентов >65 лет (ОР 0,81,  $p = 0,37$ ). Эффективность пробиотиков была высокой как для амбулаторных пациентов (ОР 0,58,  $p < 0,001$ ), так и госпитализированных (ОР 0,55,  $p < 0,001$ ).

В последующем специально спланированном метаанализе провели оценку эффективности влияния пробиотиков на риск развития ААД в популяции пожилых пациентов >60 лет [30]. В метаанализе (11 РКИ, n=4292), оценивающем результаты пожилых пациентов, снижение риска диареи получило статистическую значимость и составило 33% (ОР 0,67,  $p = 0,02$ ). Еще в одном метаанализе (17 РКИ, n=3631) отдельно рассматривалась эффективность пробиотиков у амбулаторных пациентов, получавших пероральные антибиотики в общей клинической практике [31]. Результаты также выявили значимое снижение риска диареи на 51% (ОР 0,49,  $p < 0,00001$ ).

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД среди детской популяции отдельно изучалась в ряде последовательных Кокрейновских метаанализов исследований. Применение пробиотиков у детей значимо уменьшало частоту развития диареи до 8% против 19% в контрольной группе (плацебо или отсутствие терапии), и снижение риска диареи находилось в диапазоне 39–54%, а показатель NNT у детей был равен 7 (табл. 1) [32–34]. В 2 метаанализах проведена оценка влияния дозировок пробиотиков на эффективность против развития ААД у детей: только высокие дозы пробиотиков –  $\geq 5 \times 10^9$  КОЕ/сут достоверно снижали риск диареи более чем на 60% [32, 34].

В ряде метаанализов проводилась оценка эффективности пробиотиков в зависимости от вида штаммов. В соответствии с дизайнами клинических исследований пробиотики применялись длительно от 7 до 28 дней (в среднем 10–14 дней); дозы препаратов значимо варьировали и для штаммов *Lactobacillus* составили от  $2 \times 10^9$  до  $12 \times 10^{10}$  КОЕ/сут, для штамма *Saccharomyces* – 100–1000 мг. В эффективности пробиотиков на основе *Lactobacillus* или дрожжевых пробиотиков на основе *Saccharomyces* отмечены сходные показатели по значимому снижению риска ААД во всех популяциях пациентов (табл. 2) [28–31, 35–38]. Снижение риска диареи для штаммов *Lactobacillus* составило от 36–65% и для *S. boulardii* – 52–57%. Наибольшую активность среди лактобактерий проявил штамм *L. rhamnosus* GG, имевший наибольшее снижение риска ААД – до 60–71% [28, 31].

Доказательства эффективности применения пробиотиков для предупреждения и лечения ААД у взрослых и детей нашли подтверждение в клинических руководствах ряда стран (США, Австралия, Канада, Нидерланды, Россия) [39, 40].

Для оценки эффективности пробиотиков в лечении диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile*, проведены 2 последовательных Кокрейновских метаанализа 2013 и 2017 гг.

В первом Кокрейновском метаанализе (31 РКИ, n=4492) для оценки эффективности пробиотиков отобрано 23 РКИ (n=4213), имевших наиболее полные данные пациентов; исследовалась популяция взрослых и детей [41]. Результаты показали значимое снижение частоты диареи, ассоциированной с *C. difficile*, – 2% в группе с пробиотиками против 5,5% в группе плацебо, снижение риска составило 64% (ОР 0,36,  $p < 0,00001$ ). Во втором метаанализе (39 РКИ, n=9955) отобрано для оценки 31 РКИ (n=8672) и результаты также подтвердили выраженный эффект пробиотиков: снижение риска развития диареи, ассоциированной с *C. difficile*, составило 60% (ОР 0,40,  $p < 0,00001$ ). Особенно явный клинический эффект отмечался в подгруппе пациентов высокого риска развития заболевания (>5%) – снижение риска составило 70% (ОР 0,30,  $p = 0,01$ ) [42]. В обоих метаанализах также отмечено уменьшение частоты нежелательных явлений, таких как спазмы в животе, тошнота, лихорадка, метеоризм и нарушение вкуса: снижение риска составило 17–20%.

Еще один метаанализ (26 РКИ, n=7957) посвящен оценке пробиотиков для лечения диареи, ассоциированной с *C. difficile*, у взрослых и детей [43]. Результаты выявили сопоставимый эффект пробиотиков: на 60,5% снизился риск диареи в группе пробиотиков (ОР 0,39,  $p < 0,001$ ), в том числе на 59,5% у взрослых пациентов и на 65,9% – у детей. Анализ

Таблица 2. Сравнение эффективности пробиотиков разных штаммов в снижении риска ААД по данным метаанализов исследований

Авторы, год метаанализа	Популяция пациентов	Объем	Штамм пробиотиков	ОР, уровень значимости
P. Kale-Pradhan и соавт., 2010 [35]	Взрослые, дети	10 РКИ, n=1862	<i>Lactobacillus</i>	0,35, $p=0,001$ (дети: 0,44, $p=0,07$ ; взрослые: 0,24, $p=0,01$ )
H. Szajewska и соавт., 2015 [36]	Взрослые, дети	12 РКИ, n=1308	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,49, $p=0,02$ (дети: 0,48, $p=0,02$ ; взрослые: 0,48, $p=0,004$ )
H. Szajewska и соавт., 2015 [37]	Взрослые, дети	21 РКИ, n=4780	<i>Saccharomyces</i>	0,47, $p<0,00001$ (дети: 0,43, $p=0,0002$ ; взрослые: 0,49, $p=0,0002$ )
E. Videlock и соавт., 2012 [28]	Взрослые, дети	24 РКИ, n=2817	<i>Lactobacillus</i>	0,56, $p=0,003$
		8 РКИ, n=847	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,40, $p=0,003$
		7 РКИ, n=1004	<i>Saccharomyces</i>	0,46, $p=0,23$
S. Hempel и соавт., 2012 [29]	Взрослые, дети	17 РКИ	<i>Lactobacillus</i>	0,64, $p=0,04$
		15 РКИ	<i>Saccharomyces</i>	0,48, $p<0,001$
C. Parisinos и соавт., 2015 [30]	Пожилые >60 лет	7 РКИ	<i>Lactobacillus</i>	0,59, $p=0,0001$
		3 РКИ	<i>Saccharomyces</i>	1,31, $p=0,38$
S. Blaabjerg и соавт., 2017 [31]	Взрослые, дети	2 РКИ, n=307	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,29, $p=0,0003$
H. Szajewska и соавт., 2016 [38]	Дети	6 РКИ, n=445	<i>L. rhamnosus GG</i>	0,48, $p=0,02$
		6 РКИ, n=1653	<i>Saccharomyces</i>	0,43, $p<0,00001$
		5 РКИ, n=1139	<i>Saccharomyces</i>	0,41, $p<0,00001$

эффективности пробиотиков в зависимости от штамма подтвердил значимость двух штаммов – для штаммов *Lactobacillus* снижение риска на 64% ( $p<0,00001$ ) и для штаммов *Saccharomyces* – на 59% ( $p=0,008$ ).

Таким образом, к настоящему времени накоплены доказательства того, что пробиотики (особенно два штамма – *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii*) снижают частоту диареи, связанной с антибиотиками, и могут применяться для предупреждения ее развития. В российских рекомендациях терапевтический подход с применением пробиотиков для профилактики и лечения инфекции *C. difficile* у взрослых и детей нашел подтверждение и рекомендован (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств IV) [40].

### Пробиотики в эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-инфекций ЖКТ

В соответствии с существующими международными рекомендациями по лечению инфекции *H. pylori* применяются эрадикационные схемы с двумя антибиотиками; однако эрадикация достигается не всегда и частота колеблется в пределах 55–90%, а развитие побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков (таких как диарея, тошнота, рвота, вздутие живота и боль в животе), может снижать комплаенс пациентов, что, в свою очередь, приводит к снижению частоты эрадикации. Вместе с тем в нескольких экспериментальных исследованиях демонстрировалось конкурентно ингибирующее действие на *H. pylori* некоторых видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в том числе посредством синтеза бактериостатических веществ (бактериоцины, молочная и уксусная кислота, перекись водорода) и иммуномодулирующих эффектов [44–46]. Механизм может быть связан со снижением активности уреазы, опосредованной молочной кислотой и короткоцепочечными жирными кислотами, продуцируемыми пробиотиками. Пробиотики могут противодествовать адгезии и колонизации *H. pylori* слизистой желудка, снижают их активность перевода в сферическую форму и препятствуя их росту [46].

В последнее время проведено большее число РКИ по применению пробиотиков в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции для улучшения показателей эрадикации *H. pylori* и уменьшения побочных эффектов терапии. Результаты этих РКИ объединяли в многочисленных метаанализах. В них первичным исходом учитывалась частота эрадикации и вторичным исходом – частота развития

побочных эффектов с расчетом ОР в сравнении с контрольной группой (без пробиотиков).

Уже в первом метаанализе J. Tong и соавт. (14 РКИ, n=1671) на популяции взрослых и детей получены положительные результаты об улучшении показателя эрадикации *H. pylori* при использовании комбинации пробиотиков с разными схемами терапии 1 и 2-й линии – 83,6% против 74,8% без пробиотиков (ОР 1,84,  $p=0,0002$ ) [47]. Причем наилучшие результаты имели пробиотики на основе *L. rhamnosus GG* (ОР 2,09,  $p=0,0003$ ). Существенно уменьшалась частота побочных эффектов – до 24,7% в группе пробиотиков против 38,5% – в группе без пробиотиков (ОР 0,44,  $p=0,0001$ ). В 2 последующих метаанализах M. Zhang и соавт. (45 РКИ, n=6997) и M. Lü и соавт. (13 РКИ, n=2306) также в общей популяции пациентов (взрослые и дети), получавших разные схемы терапии, эффективность пробиотиков подтверждена в большей частоте эрадикации (ОР 1,13,  $p<0,001$  и ОР 1,15,  $p<0,00001$  соответственно) и снижении частоты побочных эффектов (ОР 0,59,  $p<0,001$  и ОР 0,71,  $p=0,03$ ) [48, 49]. Причем в метаанализе M. Zhang и соавт. проведена оценка комплаенса пациентов и не выявлено его ухудшения при применении комбинированной эрадикационной терапии с пробиотиками (ОР 0,98).

Кроме того, в нескольких метаанализах проводилась оценка эффективности пробиотиков со стартовой тройной эрадикационной терапией. Так, в 2 метаанализах R. Zhu и соавт. (14 РКИ, n=2259) и Y. Dang и соавт. (33 РКИ, n=4459) применение пробиотиков со стандартной тройной терапией приводило к увеличению частоты достижения эрадикации *H. pylori* (ОР 1,67 и 1,12 соответственно), однако результаты не получили статистической значимости [50, 51]. В метаанализе Y. Dang и соавт., включавшем большой пул исследований, выявлена связь эффекта пробиотиков в подгруппах пациентов с разной частотой эрадикации: при уровне эрадикации <60% ОР 1,28, тогда как при уровне 60–69% ОР 1,18, при уровне 70–79% ОР 1,11, а при уровне эрадикации более 80% пробиотики были бесполезны (ОР 1,01) [51]. В обоих метаанализах пробиотики показали эффект снижения риска развития побочных эффектов стандартной тройной терапии (ОР 49 и 0,73,  $p=0,0001$ ), особенно для диареи (ОР 0,21).

В последнем крупном метаанализе X. Shi и соавт. (40 РКИ, n=8924) в популяции взрослых пациентов проведен наиболее детальный анализ эффективности применения пробиотиков в разных схемах эрадикационной терапии, при разных сро-

ках назначения пробиотиков по отношению к курсу основной терапии, а также длительности курса пробиотиков [52]. По всему пулу исследований выявлена более высокая частота эрадикации *H. pylori* в группе с пробиотиками в сравнении с контролем – 81,5 и 71,6% соответственно (ОР 1,14,  $p<0,001$ ), а частота побочных эффектов была вдвое меньшей – 18,9 и 39% соответственно (ОР 0,47,  $p<0,001$ ). Благоприятное влияние пробиотики оказывали против развития диареи (ОР 0,39,  $p<0,001$ ), болей в животе (ОР 0,75,  $p=0,025$ ), тошноты (ОР 0,585,  $p<0,001$ ), рвоты (ОР 0,50,  $p=0,005$ ), запоров (ОР 0,61,  $p<0,001$ ) и нарушений вкуса (ОР 0,71,  $p=0,002$ ). Пробиотики достоверно повышали эффективность эрадикации *H. pylori* в сочетании как со стандартной тройной терапией (ОР 1,87), так и с квадротерапией (ОР 1,74). Сетевой анализ по срокам применения курса пробиотиков показал эффективность для эрадикации *H. pylori* только при одновременном курсе с эрадикационной терапией (ОР 1,88), тогда как проведение курса пробиотиков до или после основной терапии статистической значимости не получило (ОР 1,65 и 1,38 соответственно). Кроме того, эффективность для повышения эрадикации отмечена для курса пробиотиков  $\leq 2$  нед (ОР 1,78) и  $>2$  нед (ОР 1,11).

В 2 метаанализах, проведенных специально на популяции детей с инфекцией *H. pylori*, также установлена эффективность применения пробиотиков в схемах эрадикационной терапии: в метаанализе S. Li и соавт. (7 РКИ,  $n=508$ ) ОР достижения эрадикации составил 1,97 ( $p=0,157$ ) и в более крупном метаанализе J. Feng и соавт. (29 РКИ,  $n=3122$ ) – 1,19 ( $p=0,004$ ), и в обоих метаанализах отмечено достоверное снижение частоты побочных эффектов (ОР 0,32,  $p=0,007$  и ОР 0,49,  $p<0,00001$ ) [53, 54].

Анализ штаммов пробиотиков показал эффективность препаратов на основе как *Lactobacillus*, так и *Saccharomyces*. В 3 метаанализах оценивалась эффективность разных штаммов *Lactobacillus*, и риск достижения эрадикации *H. pylori* достоверно увеличивался на 16–78%, а риск развития побочных эффектов снижался на 51–70% [55–57]. Лактобактерии были эффективны при использовании в более высоких дозах ( $\geq 5 \times 10^9$  КОЕ/сут) и при более длительных курсах ( $>2$  нед), штаммы *L. casei* и *L. reuteri* были более эффективны (ОР 1,33 и 1,18), чем *Lactobacillus GG* (ОР 1,02). В 3 метаанализах оценивалась эффективность *S. boulardii*: ОР достижения эрадикации достоверно возрастал на 9–13%, и снижался риск развития побочных эффектов на 53–56% [58–60].

Кроме того, проводились исследования применения пробиотиков в отсутствие эрадикационной терапии. В них выявлено, что прием пробиотиков приводил к снижению показателя уреазного теста и даже к эрадикации *H. pylori* до 32% [46].

На основании объединенных доказательных данных эффективности некоторые виды пробиотиков включены в международные рекомендации по лечению *H. pylori* инфекции Маастрихт IV в качестве адъювантной терапии для снижения побочных эффектов эрадикационной терапии (уровень доказательности 5, уровень рекомендации D), а уже в рекомендациях Маастрихт V пробиотики указаны не только с целью снижения побочных эффектов, но и для повышения эффективности эрадикационной терапии (уровень рекомендации слабый), в особенности штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *S. boulardii* [61, 62].

## Пробиотики в лечении функциональных запоров

Хронический запор является распространенным заболеванием, поражающим детей и взрослых, и в подавляющем большинстве случаев представляется как функциональный запор [63]. Стандартное лечение включает использование слабительных средств, но для многих пациентов оно не обеспечивает удовлетворительного улучшения, что вызывает интерес к другим терапевтическим стратегиям, в частности применению пробиотиков ввиду распространенности дисбиоза.

Нормальное время полного кишечного транзита считается 30–40 ч (до  $\sim 72$  ч) [64], а частота стула в норме составляет от 3 до 21 в неделю [65]. Наиболее обоснованным механизмом действия пробиотиков при запорах является их способность оказывать влияние на транзитное время благодаря увеличению количества короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке, что создает более низкий уровень pH и усиливает перистальтику толстой кишки.

В ряде исследований сообщается, что применение пробиотиков может уменьшить запоры в общей популяции за счет ускорения транзита в толстой кишке, увеличения частоты дефекации и изменения консистенции фекалий. Наиболее широко изученными для лечения запоров являются организмы видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

В ряде метаанализов РКИ показана эффективность пробиотиков в лечении функциональных запоров. В первом метаанализе E. Dimidi и соавт. (14 РКИ,  $n=1182$ ) проведена детальная оценка эффективности применения пробиотиков у взрослых с функциональными запорами по всем клинически важным исходам [66]. Так, пробиотики приводили к значительному сокращению транзитного времени через кишечник на 12,4 ч ( $p=0,01$ ) по данным рентгенконтрастных и радионуклидных методов исследования, увеличивали частоту стула на 1,3 дефекации в неделю ( $p<0,00001$ ), а также улучшали консистенцию стула ( $p=0,0001$ ). При анализе штаммов наиболее значимая положительная динамика отмечалась только для *Bifidobacterium lactis*, но не для *L. casei*. В другом метаанализе C. Zhang и соавт. (15 РКИ,  $n=1189$ ) получили сопоставимые результаты: уменьшение транзитного времени на 13,75 ( $p=0,001$ ), увеличение частоты дефекаций на 0,98 в неделю ( $p=0,001$ ) и улучшение консистенции стула ( $p=0,02$ ) [67]. Кроме того, в серии последовательных метаанализов L. Miller и соавт. (11–21 РКИ,  $n=511$ – $2656$ ) изучалось только транзитное время по кишечнику на фоне применения пробиотиков и также подтверждено его достоверное уменьшение на 38–65% ( $p<0,001$ ) [68–70]. Еще в одном систематическом обзоре у пожилых пациентов (9 РКИ,  $n=778$ ) также показано уменьшение запоров с пробиотиками на 10–40% [71].

Вместе с тем оценка эффективности пробиотиков в лечении запоров у детей в большом числе метаанализов не получила доказательства [72–75].

На основании полученных данных пробиотики могут быть использованы в сочетании с другими препаратами при лечении хронических запоров у взрослых (уровень доказанности 2, степень рекомендации C) [76]. Фактически данные не подтверждают использование пробиотиков при лечении запоров у детей [77].

## Заключение

Современные знания о кишечной микробиоте изменяют парадигму пробиотиков как источника благоприятных микроорганизмов, применяемых в качестве терапевтических средств. Фактически некоторые виды и штаммы пробиотиков обладают уникальными свойствами, которые могут учитывать специфические для штамма эффекты, включая антимикробную активность, иммунологические или эндокринологические эффекты, а также выработку определенных биологически активных веществ.

Активно расширяется доказательная база по терапевтической роли пробиотиков при различного рода желудочно-кишечных расстройствах, включая инфекционную и неинфекционную природу. Доказаны эффекты пробиотиков для лечения и профилактики острой диареи на фоне острого гастроэнтерита, особенно у детей. Наибольшую активность показали некоторые пробиотические штаммы (*L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*) для снижения тяжести и продолжительности острой инфекционной диареи у детей. В большом пуле РКИ и метаанализов подтверждена полезность пробиотиков в профилактике ААД и многие штаммы *Lactobacillus* и *Saccharomyces*



**Таблица 3. Доказательность применения пробиотиков при заболеваниях ЖКТ (World Gastroenterology Organisation, 2017); адаптировано [78].**

Заболевания	Уровень доказательности	
	взрослые	дети
Острая инфекционная диарея	2–3 в зависимости от штамма	1–3 в зависимости от штамма
ААД	1	1
Диарея, связанная с <i>C. difficile</i>	2–3 в зависимости от штамма	–
Эрадикация <i>H. pylori</i>	2	2
Функциональный запор	3	–

получили убедительные доказательства эффективности у взрослых и детей. Профилактика и лечение диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*, с помощью пробиотиков также является многообещающей. При эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* пробиотики показали дополнительный эффект в эрадикации и являются перспективными в снижении побочных эффектов антибиотиков. С учетом эффектов пробиотиков на кишечный транзит они получили доказательность к применению при хронических функциональных запорах.

Наибольшую клиническую значимость для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ получили два вида пробиотиков – *Lactobacillus* и *Saccharomyces*, а именно штаммы *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii*. Кроме того, клиническая ценность пробиотиков проявляется при использовании высоких дозировок – не менее  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/сут.

Доказательность применения пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ у взрослых и детей также определена в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (табл. 3) [78].

Таким образом, большая доказательная база данных об эффективности пробиотиков в лечении заболеваний ЖКТ, связанных или не связанных с инфекцией, позволяет их широко использовать в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization [online], 2001.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11 (8): 506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
- Health Canada. Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food. Health Canada [online], 2009.
- Ministero della Salute, Commissione unica per la nutrizione e la dietetica. Guidelines on probiotics and prebiotics. Ministero della Salute [online], 2013.
- Rijkers GT, Bengmark S, Enck P et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010; 140 (3): 671S–6S. DOI: 10.3945/jn.109.113779
- Rabot S, Rafter J, Rijkers GT et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: impact of probiotics on digestive system metabolism. *J Nutr* 2010; 140 (3): 677S–89S. DOI: 10.3945/jn.109.113738
- Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2015; 61 (4): 273–92.
- Gorbach SL. Probiotics in gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl. 1): S2–4. DOI: 10.1016 / s0002-9270 (99) 00806-0
- Karas J, Ashkenazi S, Guarino A et al. on behalf of the Consensus Group on Outcome Measures Made in Paediatric Enteral Nutrition Clinical Trials (COMMENT). A core outcome set for clinical trials in acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 2015; 100: 359–63.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2:CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub2

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
- Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (8): 871–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03282.x
- Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467–76.
- Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A et al. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes* 2014; 5 (3): 285–93. DOI: 10.3920/BM2013.0056
- Urbańska M, Gieruszczak-Bialek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (10): 1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590
- Patro-Gola B, Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. *Nutrients* 2019; 11 (11). pii: E2762. DOI: 10.3390/nu11112762
- Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (3): 257–64. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03202.x
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD007401. DOI: 10.1002/14651858.CD007401.pub3
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1079–87.
- Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (Suppl. 1): S37–45. doi: 10.1097/MCG.0000000000000349
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 531–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320
- Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev* 2017; 279 (1): 90–105. DOI: 10.1111/immr.12563
- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008; 3(5): 563–78. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563
- Kachrimanidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37 (3): 178–87. DOI: 10.3109/1040841X.2011.556598
- Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus GG* during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res* 2018; 128: 63–72. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.08.001
- Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of Clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302–7.
- Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults – a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract* 2011; 23 (6): 269–74. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x
- Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1355–69. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307 (18): 1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
- Parisinos CA, Ooi JL, Lindsay JO, Parkes GC. Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea in the older inpatient population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015; 64: A18.
- Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6 (4). DOI: 10.3390/antibiotics6040021
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
- Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30 (2): 119–26. DOI: 10.1592/phco.30.2.119
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (10): 1149–57. DOI: 10.1111/apt.13404
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (7): 793–801. DOI: 10.1111/apt.13344

38. Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al.; ESPGHAN Working Group for Probiotics Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62 (3): 495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081
39. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile Infection: a review of guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Sep. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
40. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. М., 2017. [Clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clinical guidelines. Moscow, 2017 (in Russian).]
41. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
42. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
43. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016; 9: 27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
44. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E et al. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus Strain LB. *Appl Env Microbiol* 1998; 64: 4573–80.
45. Zhang L, Su P, Henriksson A et al. Investigation of the immunomodulatory effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium lactis on Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2008; 13: 183–90.
46. Song HY, Zhou L, Liu DY et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of Helicobacter pylori? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 9379480. DOI: 10.1155/2018/9379480
47. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
48. Zhang MM, Qian W, Qin YY et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (14): 4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
49. Lü M, Yu S, Deng J et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
50. Zhu R, Chen K, Zheng YY et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
51. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (11): e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
52. Shi X, Zhang J, Mo L et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (15): e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
53. Li S, Huang XL, Sui JZ et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173 (2): 153–61. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
54. Feng JR, Wang F, Qiu X et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (10): 1199–208. DOI: 10.1007/s00228-017-2291-6
55. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14 (5): 97–107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
56. Yu M, Zhang R, Ni P et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019; 14 (10): e0223309. DOI: 10.1371/journal.pone.0223309
57. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019; 178 (1): 7–16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z
58. Szajewska H, Horvath A, Piowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (9): 1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
59. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (12): 1237–45. DOI: 10.1111/apt.13214
60. Zhou BG, Chen LX, Li B et al. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter* 2019; 24 (5): e12651. DOI: 10.1111/hel.12651
61. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 (5): 646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
62. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
63. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (1): 69–75. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.69
64. Kim ER, Rhee PL. How to interpret a functional or motility test – colon transit study. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 94–9. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.94
65. Heaton KW, Radvan J, Cripps H et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut* 1992; 33: 818–24.
66. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (4): 1075–84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151
67. Zhang C, Jiang J, Tian F et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr* 2020; pii: S0261-5614(20)30010-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005
68. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (29): 4718–25. DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4718
69. Miller LE, Zimmermann AK, Ouwehand AC. Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (21): 5122–31. DOI: 10.3748/wjg.v22.i21.5122
70. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2017; 30 (6): 629–39. DOI: 10.20524/aog.2017.0192
71. Martínez-Martínez MI, Calabuig-Tolsá R, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 71: 142–9. DOI: 10.1016/j.archger.2017.04.004
72. Wójtyński K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr* 2017; 176 (9): 1155–62. DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2
73. Huang R, Hu J. Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 153. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00153
74. Jin L, Deng L, Wu W et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (39): e12174. DOI: 10.1097/MD.00000000000012174
75. Harris RG, Neale EP, Ferreira I. When poorly conducted systematic reviews and meta-analyses can mislead: a critical appraisal and update of systematic reviews and meta-analyses examining the effects of probiotics in the treatment of functional constipation in children. *Am J Clin Nutr* 2019; 110 (1): 177–95. DOI: 10.1093/ajcn/nqz071
76. Bove A, Bellini M, Battaglia E et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol* 2012; 18 (36): 4994–5013. DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.4994
77. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN* 2014; 58: 258–74. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266
78. WGO Global Guideline. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation*, 2017.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020