

В.Г. Майданник

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Киев — 2013

ББК 57.33
УДК 615.33.065:616.33/.34-08-039.71.-053.2
М54

Майданник В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике.- К., 2013.- 30 с.

В клинических рекомендациях представлены современные данные об эффективности применения пробиотиков при различных заболеваниях в детском возрасте. Рассматривается взаимосвязь между изменениями состава микрофлоры и пользой для здоровья детей. Показано предотвращение и лечение с помощью пробиотиков острого гастроэнтерита, антибиотико-ассоциированной диареи, диареи путешественников, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздражённого кишечника, *Helicobacter pylori*, некротического энтероколита, аллергии и атопического дерматита, колик и не кишечных инфекций у детей. Указанные данные представлены с позиции доказательной медицины с использованием систематических обзоров и мета-анализов.

Рецензенты:

Бережной В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №2 Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Лукашук В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №5 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца.

В настоящее время нормальная микрофлора рассматривается как качественное и количественное соотношение популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма хозяина, необходимое для сохранения здоровья. Нормальная микрофлора включает более 500 разнообразных видов микроорганизмов с общим численным составом более 10¹¹–10¹³ клеток. Это составляет около 95% от общего количества клеток человеческого организма и находящихся в комплексе взаимодействия друг с другом.

Особенно важное значение имеет желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), который содержит целый ряд комменсальных микробов, действующих как отдельная экосистема. Желудочно-кишечную микрофлору можно рассматривать как отдельный орган в органе, способствующий пищеварению хозяина, регулировке развития кишечного ангиогенеза, защите от патогенов и развитию иммунного ответа [1, 1а].

Нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций, обеспечивающих колонизационную резистентность, антитоксическое действие, поддержание оптимального уровня метаболических и ферментативных процессов, иммунного статуса, антимуtagenной и антиканцерогенной активности [1, 1а].

В последние годы пробиотические препараты все чаще стали применяться при комплексной терапии ряда патологических состояний, протекающих на фоне нарушенной нормальной микрофлоры организма человека.

Термин «пробиотики» впервые предложили использовать в медицинской литературе Lilly и Stillwell в 1965 году [1b]. Однако термином «пробиотик» они называли вещества, произведенные микроорганизмами, которые способствуют росту других микроорганизмов.

С тех пор предложено множество определений понятия «пробиотики». Наиболее общепринятым является определение, приведенное ниже.

Пробиотики – это непатогенные живые микроорганизмы, оказывающие положительное влияние на здоровье организма хозяина при употреблении в адекватных количествах [1с,1d].

Чтобы микроорганизм получил статус пробиотика, он должен отвечать следующим минимальным требованиям, к которым относятся [2, 2а]:

- Точная таксономическая идентификация;
- Нормальный представитель микрофлоры человека;
- Отсутствие патогенности и токсичности;
- Устойчивость к действию желудочного сока и желчи;
- Способность к персистенции, хотя бы короткий интервал времени, в желудочно-кишечном тракте;
- Способность влиять на местную метаболическую активность;
- Способность к адгезии к эпителиальным клеткам;
- Взаимодействовать с резидентной флорой;
- Продуцировать антибиотикоподобные вещества;
- Антагонизм (*in vivo*) к патогенным микроорганизмам;
- Способность изменять иммунологическую реактивность;
- Положительно влиять на состояние здоровья, подтвержденное в клинических исследованиях;
- Генетическая стабильность.

Механизм действия пробиотиков. Положительное влияние пробиотиков включает в себя либо сокращение продолжительности действия инфекции, либо снижение восприимчивости к патогенам. Механизмы, благодаря которым пробиотические препараты способствуют достижению ряда физиологических эффектов в организме хозяина, весьма разнообразны. Известно, что пробиотическим препаратам свойственны иммунологические и неиммунологические аспекты действия. Пробиотические препараты воздействуют на кишечную микрофлору путем стимуляции иммунных механизмов слизистой оболочки тонкой кишки и активизации неиммунных механизмов вследствие антагонизма/конкуренции с потенциальными патогенными микроорганизмами.

Иммунные механизмы положительного влияния пробиотиков на организм хозяина таковы: активизируют локальные микрофаги для дальнейшей презентации антигена В-лимфоцитам, увеличивают синтез секреторного иммуноглобулина А, модулируют содержание цитокинов, а также индуцируют развитие гипореактивности к пищевым аллергенам.

Среди неиммунных эффектов наибольшее значение имеют следующие воздействия: изменяют местное рН, создавая неблагоприятные условия для развития патогенных микроорганизмов, продуцируют бактериоцины, ингибирующие рост патогенной микрофлоры, удаляют свободные радикалы, стимулируют продукцию муцина слизистой оболочки кишечника, улучшают функционирование интестинального барьера, конкурируют за адгезию со слизью и эпителием с патогенами и модифицируют патогенные бактериальные эндотоксины.

Сообщается, что пробиотики оказывают положительное воздействие при широком спектре нарушения, начиная с вызванной антибиотиками диареи, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и диареи путешественника и заканчивая кариесом, язвами, вызванными *Helicobacter pylori*, печеночной энцефалопатией и некротическим энтероколитом новорожденных (НЭК). Интерес и объем исследований в этой области в последние годы значительно расширились [2b].

В настоящее время большинство пробиотиков зарегистрированы в качестве пищевых добавок, и поэтому они не должны отвечать требованиям к качеству медицинских препаратов. Исследования механизмов действия отдельных штаммов и проведение клинических испытаний с продуктами для коммерческого использования являются обязательными. Действие штамма *in vivo* может быть прямо противоположным действию *in vitro*. Действие одного штамма не может быть перенесено на другие штаммы, даже если они принадлежат к одному виду. Для медицинского использования могут рекомендоваться только продукты с достаточной доказательной базой. Так как некоторые коммерческие продукты являются комбинацией различных штаммов, обязательно проведение клинических испытаний для каждого комбинированного продукта, потому что различные штаммы могут взаимодействовать или действовать друг против друга.

Кроме того, стоит учитывать дозировку и длительность приёма, потому что различная дозировка и различная длительность приёма могут оказывать разное действие [3].

Пробиотические препараты имеют разнообразную форму выпуска — в виде таблеток, капсул, пакетиков, флаконов, а также молочнокислых продуктов. В настоящее время не существует единой одинаковой эффективной суточной дозы для всех пробиотиков, разовая и суточные дозы каждого пробиотического агента подбирают на основании результатов рандомизированных клинических испытаний. Несмотря на то, что в большинстве случаев одна доза пробиотика варьирует от 1 до 10 миллиардов бактерий, некоторые препараты имеют более низкую концентрацию микробных тел (штамм *Bifidobacterium infantis* рекомендуют в суточной дозе 100 миллионов КОЕ)

или более высокое содержание микроорганизмов (штамм VSL#3 назначают в суточной дозе 300—450 млрд КОЕ).

Классификация препаратов пробиотиков. Наиболее часто в качестве пробиотиков используют некоторые виды молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), сахаромыцетов (*Saccharomyces cerevisiae*), кишечной палочки (*E. coli*), а также отдельные разновидности бацилл (*Bacillus*) (табл.1).

Таблица 1

Основные микроорганизмы – пробиотики

Виды <i>Lactobacillus</i>	Виды <i>Bifidobacterium</i>	Различные микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. crispatum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> подтип <i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus acidilacti</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Oxalobacter formigenes</i>
<i>L. johnsonii</i>		<i>Bacillus subtilis</i>
<i>L. paracasei</i>		<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. plantarum</i>		<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. lactis</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. rhamnosus</i>		
<i>L. salivarius</i>		

Одним из наиболее перспективных аспектов является использование многокомпонентных пробиотиков, содержащих биологически активные штаммы, оказывающих влияние на несколько звеньев патогенеза. Как известно, современный подход к разработке подобных препаратов подразумевает, во-первых, применение микроорганизмов в сочетаниях и, во-вторых, выпуск их в капсулированной форме, допускающей длительное хранение при обычной температуре. Поэтому практический опыт показывает, что наибольший эффект достигается при использовании комплексных средств, которые содержат сразу несколько видов бактерий. В частности, на наш взгляд, определенными преимуществами в клинической практике обладают многокомпонентные пробиотики, содержащие наиболее физиологичную для тонкой и толстой кишок микрофлору, например хорошо известный врачам-педиатрам препарат линекс.

В отличие от других пробиотиков, линекс содержит довольно сложную комбинацию кислото- и антибиотикоустойчивых лиофилизированных кишечных аэробов и анаэробов (рис. 1): *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium* SF68 (нетоксигенный и непатогенный штамм энтерококка, выделен из кишечника здорового человека) в количестве не менее $1,2 \times 10^7$ микробных тел на одну капсулу.

По принятой ранее классификации энтерококки относились к стрептококкам класса D и *Enterococcus faecium* назывались *Streptococcus faecium*.

Бифидобактерии — это анаэробные бактерии, морфологически представляющие собой чрезвычайно варибельные по форме грамположительные неспорообразующие палочки, нес-колько

изогнутые, булабовидные и часто разветвленные. Концы кле-ток бифидобактерии могут быть раздвоены, утончены или утолщены в виде шаровидных вздутий (рис.1). Расположение клеток одиноч-ное, парами, V-образное, иногда цепочками или розетками. При фор-мировании био-пленки микробные клетки окружены поверхностным слоем экзополисахаридов. Показано, что большая часть би-фидобактерий располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеноч-ной и просветной микрофлорой. У детей такая флора сос-тавляет более 90% всех микроорганиз-мов кишечника в зависимости от возраста. Так, бифидобактерии занимают доминирующее положе-ние в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных де-тей, находящихся на естественном вскармливании, к 5-20 -му дню после рождения.

Лактобациллы представляют со-бой неспорообразующие грамположительные палочки, обыч-но пра-вильной формы, длинные, иногда кокковидные, располагающиеся в ко-ротких цепочках или поодиночке (рис.1). Еще И.И. Мечников считал, что нор-мальная микрофлора покрывает слизистую биопленкой подобно пер-чатке. Важным является наружный S-слой лактобацилл, определяющий адгезию этих бактерий на эпителии. Лактобациллы заселяют организм новорож-денного ребенка в ран-нем постнатальном периоде. Средой их обитания являются различные отделы желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и кончая толстой кишкой, где они поддерживают pH на уровне 5,5-5,6. Присутствуя постоянно в организме, в ряде периодов жизни девочек и женщин репродуктивного возраста они являются превалирующей микрофлорой вуль-вы и вагины. Лактобациллы удается обнаружить в молоке лактирующих женщин.

Лактобактерии в процессе жизнедеятельности вступа-ют в сложное взаимодействие с другими микроорганизмами, в резуль-тате чего подавляются гнилостные и гноеродные условно-патоген-ные микроорганизмы, в первую очередь протеи, а также возбудители острых кишечных инфек-ций. В процессе нормального метаболизма они спо-собны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуциро-вать лизоцим и вещества с антибиотической активностью, представлен-ные различными типами бактериоцинов, составной частью которых яв-ляется бел-ковый или полипептидный компонент, ответственный за бактерицидную активность. В отличие от антибиотиков бактериоцины имеют сравнительно узкий спектр действия, направленного против родственных видов. Молекулярная масса всех изученных бактериоци-нов грамположительных бактерий (в том числе лактобактерии и бифи-добактерий) колеблется от 103 до 107. Термостабильность бактериоци-нов варьирует в зависимости от степени их очистки, величины pH, ион-ной силы и конформации белковой составляющей. Лактобациллы в кооперации с бифи-добактериями являются вторым основным микробиологическим звеном формирования колонизацион-ной резистентности открытых полостей организма хозяина.

Энтерококки — грамположительные кокки (рис.1). Основными их представителями, входящи-ми в состав резидентной микрофлоры ки-шечника, являются виды *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* и *E. flagellatus*. У новорожденных энтерококки обнаруживаются уже с первых дней после появления на свет. На первом году жизни у детей, находящихся на грудном вскармливании, их количество колеблется от 106 до 107 КОЕ/г. При искусственном вскармливании число энтерокок-ков может достигать 108-109 КОЕ на 1 г. Популяционный уровень энтерококков в кишечнике здорового человека стабилен — 107-108 КОЕ на 1 г фекалий. Энтерококкам отводится существен-ная роль в стимуляции местного гу-морального и клеточного иммунитета, что способствует под-держанию колонизационной резистентности. Количество в кишечнике энтерокок-ков в норме не

должно превышать общее количество кишечных палочек. Энтерококки осуществляют метаболизм бродильного типа, ферментируют разнообразные углеводы с образованием в основном молочной кислоты, но не газа, снижая pH до 4,2-4,6. В некоторых случаях восстанавливают нитрат, обычно лактозопозитивные. В экспериментах на гнотобионтах было показано, что при выведении стерильных животных за барьер без заселения их кишечника энтерококками наблюдается развитие вирусной инфекции с последующей гибелью животных.

Технологическая цепочка от получения биомассы бактерий до изготовления самого препарата, заключенного в капсулу, позволяет сохранять не менее $1,2 \cdot 10^7$ жизнеспособных бактериальных клеток на всем протяжении срока годности линекса.

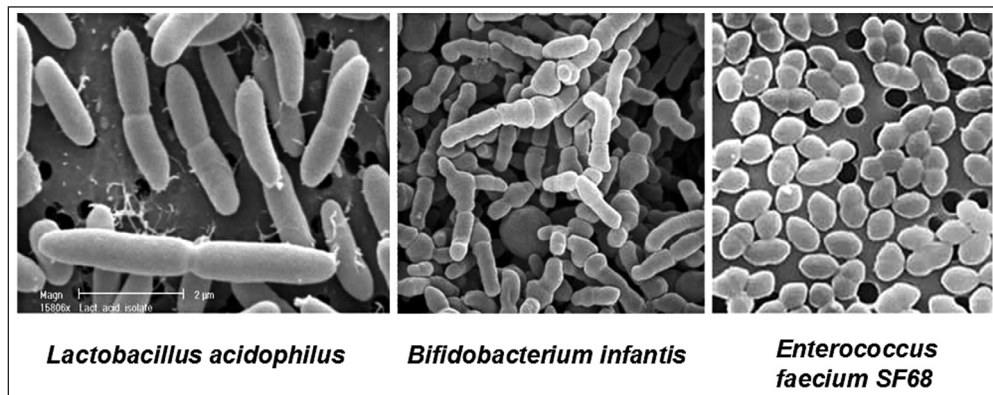


Рис. 1. Микроорганизмы, входящие в состав препарата линекс

Все микроорганизмы, входящие в состав препарата линекс, обладают синергическим эффектом по отношению друг к другу. Кроме того, они устойчивы к действию антибиотиков (пеницилинам, в т.ч. полусинтетическим, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам) и других химиотерапевтических препаратов. Это является результатом того, что культуры микроорганизмов, входящие в состав линекса, получены выращиванием на средах с добавлением антибиотиков, поэтому обладают устойчивостью к большинству антибактериальных средств и способны размножаться даже в условиях антибактериальной терапии. Устойчивость полученных штаммов к антибиотикам настолько высока, что сохраняется при повторных инокуляциях 30 поколений, а также *in vivo*. При этом не отмечено переноса генов антибактериальной резистентности к другим видам микроорганизмов. Это очень важно с точки зрения последствий применения линекса: как на фоне приема, так и после отмены препарата нет опасности выработки резистентности к антибиотикам со стороны патогенных бактерий и собственной микрофлоры. Соответственно препарат линекс может применяться во время антибиотикотерапии, начиная с 1-го дня.

Линекс обладает антагонизмом к патогенной и условно-патогенной флоре и действует на протяжении всего кишечника. По результатам дезинтеграционного теста препарат обладает высокой кислотоустойчивостью, позитивно влияя на количественный и качественный состав флоры кишечника. Лактобациллы и энтерококки, входящие в состав линекса, продуцируют антимикробные субстанции: бактериоцины (лантибиотики, немодифицированные белки, литические и нели-

тические белки, циклические белки), обладающие прямым антибактериальным и противовирусным действием, а также молочную кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты и перекиси.

Наиболее жизнеспособными из бифидобактерий, входящих в состав линекса, являются анаэробы *Bifidobacterium infantis*. *Lactobacillus acidophilus* обладают выраженным иммуномодулирующим действием. Кроме того, они оказывают сопоставимый с морфином анальгезирующий эффект при абдоминальной боли, сопровождающийся увеличением экспрессии каннабиноидных и опиоидных m-рецепторов в эпителиальных клетках, выстилающих кишечник [4].

Лактобациллы подавляют в слизистой оболочке толстой кишки активность провоспалительного цитокина IL-4 и стимулируют синтез противовоспалительного цитокина IL-10.

Enterococcus faecium, входящие в состав линекса, являются аэробами, которые колонизируют тонкую кишку и обладают высокой ферментативной (в т.ч. лактазной) активностью. Они продуцируют молочную кислоту, обладают противомикробным эффектом [4а].

Попадая в кишечник, составляющие линекса выполняют все функции собственной нормальной кишечной микрофлоры: снижают pH содержимого, создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы B, PP, K, E, C, фолиевой кислоты (нормальная микрофлора полностью обеспечивает потребность человека в витаминах B12, B6 и H, причем витамин B12 в природных условиях синтезируется только микроорганизмами). Компоненты этого препарата создают благоприятные условия для абсорбции железа, кальция, витаминов B в кишечнике (за счет ацидификации кишечного содержимого). Молочнокислые микроорганизмы, входящие в его состав, колонизируют тонкий кишечник и осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров, сложных углеводов, в том числе при лактазной недостаточности у детей. Белки и углеводы, не всосавшиеся в тонкой кишке, подвергаются более глубокому расщеплению в толстом кишечнике анаэробами, в том числе бифидобактериями, входящими в состав линекса. Бифидобактерии продуцируют фермент фосфопроteinфосфатазу, необходимую для метаболизма казеина молока у грудных детей. Компоненты линекса также участвуют в обмене желчных кислот (образование стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот, реабсорбция желчных кислот).

Очень важно, что линекс содержит те виды бифидо- и лактобактерий, которые необходимы детскому организму и выделены из кишечника здорового человека. За счет присутствия в составе *Enterococcus faecium* действие препарата распространяется на верхние отделы кишечника, чего не могут обеспечить традиционные пробиотики. Здесь целесообразно подчеркнуть принципиальное преимущество линекса перед препаратами, действующей субстанцией которых являются микроорганизмы, в норме не присутствующие в микрофлоре кишечника.

Линекс обладает способностью наиболее физиологичным образом нормализовать микрофлору кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями и дисбактериозом: попадая в кишечник, живые бактерии расселяются на всем его протяжении – от толстой до тонкой кишки, в течение длительного времени, выполняя все функции нормальной кишечной микрофлоры – антимикробную, пищеварительную, витаминообразующую. Возможность пролонгированного выполнения активной физиологической роли путем постоянной продукции важнейших субстанций естественной флоры обеспечивает линексу преимущество перед препаратами – пребиотиками (содержащими только продукты метаболизма бактерий). Линекс обладает более широким спектром ферментной активности, что обусловлено его трехкомпонентным составом. Это важнейшие преиму-

щества, особенно при лечении расстройств пищеварения у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Рассмотрим возможности и эффективность использования пробиотиков в предотвращении и лечении заболеваний.

Острый инфекционный гастроэнтерит. Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по частоте только гриппу и острым респираторным инфекциям. В последние годы вирусные агенты занимают ведущее место среди этиологических факторов ОКИ у детей во всем мире. В настоящее время около 70-80% всех случаев инфекционной диареи имеют вирусное происхождение. Наиболее распространённым патогеном является ротавирус [5,6]. Число бактериальных кишечных инфекций значительно снизилось и составляет 7-10%. Увеличилось число микст-инфекций (вирусно-бактериальных) до 15-17%.

Значительная доля среди ОКИ неустановленной этиологии принадлежит вирусным гастроэнтеритам, которые занимают одно из ведущих мест в структуре ОКИ, особенно, у детей раннего возраста.

Наилучшей защитой против инфекций грудных младенцев является кормление грудью, потому что в грудном молоке имеются иммуногенные факторы, к которым относятся пробиотики [7-9]. Поэтому кормление грудью должно максимально поощряться. Согласно этим данным разработаны питательные смеси (или так называемые формулы) на основе коровьего молока, которые имитируют влияние кормления грудью на иммунитет путём добавления пробиотиков.

Пробиотики в основном изучались с точки зрения возможности предотвращения острой инфекционной диареи. Обширные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) показали достаточно слабый эффект, который имеет статистическое значение, однако его клиническое значение под вопросом.

В исследовании с участием детей с недостаточным питанием из Индонезии показано, что *Lactobacillus reuteri* предотвращает развитие диареи [10]. Было опубликовано много рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *Bifidobacteria lactis*, по отдельности или в комбинации со *Streptococcus thermophilus* и *L. reuteri*, *L. rhamnosus* (не GG) и *L. acidophilus*, по отдельности или в сравнении друг с другом, в предотвращении диареи в центрах социального обслуживания по всему миру. Данные об их эффективности в предотвращении диареи в таких условиях не являются особо убедительными, хотя данные об их эффективности в предотвращении инфекций верхних дыхательных путей немного лучше [11].

Приём *L. reuteri* DSM 17938 у госпитализированных детей не повлиял на общую встречаемость нозокомиальной диареи, включая ротавирусную инфекцию [12]. Желудочно-кишечные инфекции в группе детей, принимавших плацебо, встречались в три раза чаще, чем в группе, принимавшей пробиотики [13]. Поэтому употребление обогащённого штаммом пробиотика молока человека *L. fermentum* СЕСТ5716 хорошо переносится и безопасно в период от 1 до 6 месяцев жизни. Кроме того, употребление этой смеси может улучшить здоровье детей, уменьшая частоту встречаемости желудочно-кишечных инфекций [13].

Эксперты Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) пришли к выводу, что данных, говорящих в пользу применения смеси, обогащённой пробиотиками, для детей, недостаточно, в основном, потому что данные об эффективности этого продукта

были недостаточно убедительными [14]. С другой стороны, в нескольких исследованиях продемонстрирована польза данного продукта, хоть и проявлявшаяся на разных конечных точках и не всегда статистически значимая. О значительных побочных эффектах не сообщалось. Выводы Американской академии педиатрии достаточно похожи: «Имеющиеся данные не говорят в пользу стандартного использования пробиотиков для предотвращения нозокомиальной ротавирусной диареи у детей в педиатрических центрах» [15]. Однако могут существовать особые обстоятельства, когда использование пробиотиков у детей в педиатрических стационарных лечебных заведениях может принести пользу [15].

Таким образом, данные об использовании пробиотиков для предотвращения острого гастроэнтерита ограничены, новых данных также нет. В некоторых исследованиях установлено, что некоторые смеси способствовали предотвращению желудочно-кишечных инфекций, но в других исследованиях такая информация не подтверждалась [16].

Все обсуждаемые исследования проводились при участии младенцев и детей. Во главе угла при лечении острого гастроэнтерита стоит пероральная регидратация и быстрое повторное питание. Для оптимизации лечения диареи и установления приоритетов исследований на глобальном уровне необходимо больше данных. К таким приоритетам относится переоценка терапевтических методов [17]. Терапевтические стратегии необходимо оценить в различных условиях, кроме того требуются фармакоэкономические анализы, основанные на специфических для конкретной страны данных. Введение новых методов в клиническую практику может произойти в результате изменения руководств на местном уровне с учётом их стоимости [17].

Целью лечения пробиотиками является ускорение нормализации желудочно-кишечной микрофлоры и сокращение длительности острой диареи. Количество исследований хронической диареи инфекционной природы ограничено; в большинстве исследований рассматривались *Saccharomyces boulardii*. Большинство исследований бактериальных пробиотиков проводилось в развитых странах, после проведения мета-анализа сделан вывод, что *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. reuteri* и *L. bulgaricus* демонстрируют эффективность. Сообщалось о такой же эффективности *L. reuteri* DSM 17938: она сокращала продолжительность диареи почти на 24 часа [18]. Чем больше штаммов изучается, тем клинически значимее становится их специфика. Штамм ST11 *Lactobacillus paracasei* не действует на ротавирусную диарею, но улучшает исход при не ротавирусной диарее [19].

Bifidobacteria longum subsp. *infantis* CECT 7210 может считаться пробиотиком, способным ингибировать ротавирусную инфекцию [20]. С использованием пробиотиков можно также сократить количество рецидивов диареи [18]. Существует потребность в исследованиях для сравнения эффективности различных штаммов. Недавно сообщалось об исследовании, в котором сравнивались *L. reuteri* и *L. casei* CRL431 [10], в котором предполагалась эффективность первой.

Saccharomyces boulardii, пробиотические дрожжи, были впервые изучены более 15 лет тому назад, когда было продемонстрировано значительное уменьшение длительности симптомов. В нескольких двойных, слепых, проспективных, рандомизированных исследованиях детей с острым гастроэнтеритом, проведённых в дальнейшем, систематически показывалось значительное улучшение симптомов после приёма *S. boulardii* по сравнению с плацебо. При приёме *S. boulardii* продолжительность диареи также снижается на 1 день. Эффективность *S. boulardii* недавно была подтверждена исследованием, проведённым в Индии [21].

В Кокрановский обзор 2010 года вошло 63 исследования, 56 из которых было проведено при участии младенцев и маленьких детей, всего 8014 участников. Сделан вывод, что наряду с регидратацией, пробиотики являются безопасным методом лечения с чётким положительным эффектом для пациента, который выражается в уменьшении продолжительности острой инфекционной диареи и уменьшении частоты стула [22]. Средняя разница в продолжительности диареи составила 24,76 ч (95% доверительный интервал 15,9 – 33,6 ч; $n=4555$, 35 исследований), риск развития диареи, длящейся ≥ 4 дней, составил 0,41 (95% ДИ 0,32 – 0,53; $n=2853$, 29 исследований), а средняя разница в частоте стула на 2-й день составила 0,80 (95% ДИ 0,45 – 1,14; $n=2751$, 30 исследований) [22]. В рекомендациях для терапевтов в США пробиотики характеризуются как полезный метод лечения острого гастроэнтерита [23]. Но для составления руководства по использованию отдельных пробиотиков в конкретных группах пациентов необходимо проведение большего количества исследований [22].

Считается, что пробиотики более эффективные, если они принимаются на ранних стадиях диареи, а также являются более полезными для здоровых младенцев и маленьких детей с водянистым стулом, вызванным вирусным гастроэнтеритом, но не инвазивными бактериальными инфекциями [14]. Уменьшение продолжительности диареи, а также периода госпитализации, указывает на важную социальную и экономическую полезность пробиотиков в комбинации с раствором для пероральной регидратации, поскольку снижается потребность в дополнительном консультировании и одновременном приёме препаратов, пробиотики (и синбиотики) считаются экономически выгодными [24]. В нескольких исследованиях использования пребиотиков для лечения острого инфекционного гастроэнтерита получен отрицательный результат [25]. Однако в самом последнем обзоре *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* называются первоочерёдными пробиотиками [26].

Пробиотикотерапию при остром инфекционном гастроэнтерите рекомендуется назначать с первого дня заболевания. Длительность курса 10-14 суток, однако она показана и в периоде реконвалесценции для восстановления нормальной микрофлоры кишечника на протяжении 2-3 недель [27,28]. При этом рекомендуется назначать линекс [27,28]. Его терапевтический эффект связан с продукцией бактериями молочной, уксусной и пропионовой кислот. Создаваемая кислая среда является неблагоприятной для развития патогенных и условнопатогенных микроорганизмов. Линекс применяется при острых кишечных инфекциях вирусной и бактериальной природы, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта [29].

Таким образом, по данным проведенного исследования видно, что у детей, больных вирусным (например, аденовирусным и др.) гастроэнтеритом назначение антибиотиков нецелесообразно. Препаратами выбора стартовой терапии являются сочетание пероральной регидратации с энтеросорбентами и пробиотиками (линекс) в возрастных дозах [29].

Следовательно, существуют надёжные данные, подтверждающие эффективность некоторых штаммов пробиотиков в предотвращении нозокомиальной диареи и снижении продолжительности инфекционного гастроэнтерита. Однако об эффективности можно говорить только в случае проведения хорошо спланированных исследований с коммерческими продуктами.

Антибиотико-ассоциированная диарея. Известно, что лечение антибиотиками нарушает желудочно-кишечную микрофлору, что приводит к возникновению целого ряда клинических симптомов, в особенности – диареи. Частота встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) у детей при первичной медико-санитарной помощи составляет 10%, независимо от

причины лечения антибиотиками. Однако у подавляющего большинства пациентов ААД выражено в слабой до умеренной формы, поэтому госпитализация требуется в редких случаях.

Сводные данные об относительном риске, полученные в результате мета-анализа 63 рандомизированных контролируемых исследований при участии 11811 пациентов говорят о статистически значимой взаимосвязи между приёмом пробиотиков и устранением ААД (относительный риск 0,58, 95% ДИ 0,50 – 0,68, $P < 0,001$; количество пациентов, требующих лечения – 13, 95% ДИ 10,3 – 19,1) [30]. В результате другого мета-анализа сделан вывод, что в лечении нуждалось 8 пациентов [31]. Данные анализа заданных подгрупп говорят о том, что снижение риска развития ААД связано с использованием *L. rhamnosus* GG (95% ДИ 0,15 – 0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07 – 0,6) и *B. lactis*, а также *Str. thermophilus* (95% ДИ 0,3 – 0,95) [31]. У шести пациентов из семи, у которых в результате приёма антибиотиков могла бы развиться диарея, может возникнуть ААД при приёме пробиотиков [32]. Только эффективность *S. boulardii* доказана для борьбы с инфекцией *Clostridium difficile* [33]. Недавнее крупное одноцентровое исследование показало, что *S. boulardii* не эффективно для предотвращения развития ААД или инфекции *C. difficile* у пожилых пациентов [34].

Несмотря на неоднородность штаммов пробиотиков, а также дозировки и длительности лечения, а также качества исследований, все данные в совокупности говорят о защитном действии пробиотиков в предотвращении ААД [14, 34–36]. Являются ли пробиотики эффективным методом предотвращения инфекции *C. difficile*, остаётся спорным вопросом [36]. Ни в одном исследовании, в ходе которого наблюдались побочные эффекты, не говорилось о тяжёлых побочных эффектах [33].

Чтобы определить, какие пробиотики наиболее эффективны для конкретных групп пациентов и антибиотиков, требуется проведение большего количества исследований [30].

Почти все исследования сосредотачиваются на предотвращении ААД; данных об эффективности пробиотиков при лечении ААД нет, за исключением очень ограниченных данных о применении *S. boulardii* для лечения диареи, вызванной *C. difficile*. Доказана эффективность *Saccharomyces boulardii* при вторичной профилактике; роль этих организмов в первичной профилактике определена достаточно скудно [37]. Рандомизированных контролируемых исследований применения пробиотиков в лечении ААД у детей не проводилось [14].

Таким образом, в литературе имеются данные об эффективности отдельных пробиотических микроорганизмов для профилактики ААД. *Saccharomyces boulardii* могут быть также эффективны для лечения колита, вызванного *C. difficile*. Однако, что касается пробиотиков как лекарственных препаратов, то безусловным лидером является линекс. Но для эффективного лечения следует правильно подобрать дозу. Детям первого года жизни линекс назначают 3 раза в день по 1/2–1 капсуле, давая запить небольшим количеством жидкости. Пациентам до 5-го месяца жизни надо, предварительно вскрыв капсулу, высыпать ее содержимое в сцеженное грудное молоко (давать с ложечки), молочную смесь или пюре. Дело в том, что у детей грудного возраста pH желудочного сока более 4. Это способствует выживаемости содержащихся в капсуле бактерий, и они благополучно распределяются по всему желудочно-кишечному тракту, достигая нижних отделов тонкой и толстой кишки. Детям после года лучше давать линекс непосредственно в капсуле. Если ребенок все же не в состоянии проглотить капсулу, то содержимое ее можно смешать с небольшим количеством жидкости (чай, сок, подсахаренная вода). Детям от 2 до 12 лет необходимы 1–2 капсулы три раза в день, которые следует запивать небольшим количеством жидкости.

Следует отметить, что линекс можно назначать в период беременности и грудного кормления. Сообщения о случаях передозировки линекса отсутствуют.

Таким образом, все вышеперечисленные факты позволяют считать линекс наиболее перспективным средством для лечения дисбактериоза.

В клинических исследованиях показана хорошая клинико-лабораторная эффективность и переносимость линекса при коррекции кишечного дисбиоза у детей раннего возраста.

Результаты исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата линекс в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей [38]. В частности, включение линекса в комплексную терапию ОКИ у детей раннего возраста бактериальной этиологии оказывает содействие улучшению клинического течения заболевания и нормализации количественных и качественных показателей испражнений. При этом линекс хорошо переносился больными. Побочных реакций не наблюдалось. Учитывая его положительное влияние на динамику клинических проявлений и нормализацию испражнений, линекс можно считать одним из препаратов базисной терапии ОКИ у детей раннего возраста, который может применяться в комбинации с антибактериальными препаратами [38].

Недавно в открытом сравнительном рандомизированном исследовании проведена оценка эффективности пробиотической терапии у 59 детей в возрасте от 6 до 17 лет препаратом линекс, содержащим лиофилизированные штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecium* антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника, развившегося на фоне антихеликобактерной терапии [38a]. Основную группу составили 38 пациентов, группу сравнения — 21 ребенок. Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (С.В. Бельмер и соавт., 2007). Всем детям перед началом исследования было проведено клиническое и лабораторное обследование (1-й осмотр). В дальнейшем пациентам основной группы был назначен препарат линекс в возрастной дозировке. Длительность курса лечения составила 1 неделю. После окончания курса антихеликобактерной терапии в течение 1-й недели дети обеих групп были обследованы повторно (2-й осмотр), а, спустя 1 месяц — обследованы в третий раз (3-й осмотр).

В ходе исследования анализировались клинические данные, а также результаты исследования состава кишечной микрофлоры и летучих жирных кислот. Проведенное исследование показало, что у большинства пациентов антихеликобактерная терапия сопровождается развитием антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника. Однако назначение препарата линекс, содержащего лиофилизированные штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecium* снижает риск развития антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника, а его эффект проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника и восстановлением ее метаболической активности [38a].

Недавно А.В. Горелов и соавт. [38b] провели оценку эффективности мультипробиотического препарата линекс, содержащего кислотоустойчивые и антибиотикорезистентные штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*, в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у детей. В исследование были включены 48 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившиеся на стационарном лечении по поводу тяжелых и осложненных форм острой респираторной инфекции в Детской инфекционной больнице №5 г. Москвы. Среди обследованных детей, больные в возрасте 1–3 года составили 66,7% (32 ребенка), старше 3 лет

– 33,3% (16 человек). Мальчиков было 62,5% (30 пациентов), девочек 37,5% (18 детей). Среди больных доминировали пациенты с острым бронхитом (45,8%), ангиной (35,4%). Основным критерием включения пациентов в данное исследование явилось наличие острой инфекции верхних или нижних дыхательных путей, требующей назначения антибиотиков в течение 8 ± 2 дней (пероральные формы амоксициллина с клавулановой кислотой, пероральные формы пенициллинов (амоксициллин, ампициллин, феноксиметилпенициллин), либо цефалоспоринов (супракс) в произвольном соотношении [38b].

Все пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа – 24 ребенка, которые с первого дня антибактериальной терапии получали линекс (в возрастной дозировке, через 1–2 часа после дачи антибактериальных препаратов); группа сравнения – 24 больных, не получавших пробиотиков [38b].

В качестве основных критериев профилактической эффективности сравниваемых препаратов рассматривались следующие показатели: развитие антибиотико-ассоциированной диареи (не менее трех эпизодов жидкого стула в течение дня либо более трех эпизодов нормального стула в сутки), появление боли в животе, изменение характера стула – жидкий или разжиженный стул, менее трех эпизодов в день (спонтанно прекратившийся).

Как свидетельствуют результаты исследования, развитие диареи на фоне приема антибиотиков достоверно реже наблюдалось в группе детей, получавших линекс (16,7%), чем в группе сравнения (37,5%) ($\chi^2 = 0,035$). При этом средние сроки формирования антибиотико-ассоциированной диареи на фоне проведения антибактериальной терапии достоверно не различались между группами: $3 \pm 0,8$ суток в основной и $3,3 \pm 1,1$ суток в группе сравнения ($P > 0,05$). При анализе частоты формирования антибиотико-ассоциированной диареи в зависимости от проводимой антибактериальной терапии выявлена меньшая ее частота в основной группе на фоне лечения оральными пенициллинами или цефалоспоридами (12,5%), чем в группе сравнения (33,3%) [38b].

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют, что включение препарата линекс в комплексную терапию острых респираторных заболеваний у детей, получающих антибактериальные препараты, является эффективным способом профилактики антибиотико-ассоциированной диареи.

К аналогичному выводу пришли недавно П.Л. Щербаков и соавт. [38с], которые на основе анализа данных литературы и результатов собственных наблюдений сделали вывод, что препарат линекс целесообразно использовать в качестве высокоэффективного корректора дисбиотических сдвигов при антибиотико-ассоциированной диарее, особенно у детей раннего возраста.

Диарея путешественников. Диарея путешественников является частым заболеванием со значительным социально-экономическим влиянием, которое не было достаточно хорошо изучено. Данные об этом заболевании у детей отсутствуют. Это одна из тех тем, обзоров по которой опубликовано больше, чем оригинальных исследований. В обзоре литературе McFarland пришёл к выводу, что существуют сопоставимые данные об эффективности *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114001 и *S. boulardii*, а данных об эффективности *L. acidophilus* нет [39]. В целом, количество исследований слишком маленькое для того, чтобы составлять рекомендации [40]. Kollaritsch et al. [41] в одном из нескольких недавних исследований, в которых изучалась роль пробиотиков в профилактике диареи путешественников, пришли к выводу, что большинство случаев диареи путешественников вызваны бактериями. Методами лечения диареи путешественника являются

лоперамид и антибиотик. Действие профилактических мер, таких как соблюдение норм гигиены, носит ограниченный характер. В некоторых ситуациях можно рассмотреть возможность профилактического приёма антибиотиков или вакцин для предотвращения развития диареи путешественника» [41]. Вероятно, для такого показания невозможно рекомендовать пробиотики. При этом исследований по предотвращению диареи путешественника у детей не проводилось.

Воспалительное заболевание кишечника. В патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), например болезнь Крона, язвенный колит и др., большое значение придается нарушению баланса между патогенными и непатогенными микроорганизмами в просвете кишечника, поэтому пробиотики привлекают пристальное внимание исследователей и при этих заболеваниях. Хотя данных исследований при участии детей мало, а доказательств их полезности недостаточно, почти 80% детей с ВЗК регулярно принимают пробиотики.

Результаты изучения эффективности пробиотиков при ВЗК, проведенные до 2006 года, были обобщены в обзоре Е.А. Ушкаловой [41а]. В частности, в исследовании с участием 40 пациентов был продемонстрирован благоприятный эффект комбинированного препарата VSL-3, содержащего смесь разных 3 штаммов бифидо- (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) и 4 штаммов лактобактерий (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*) и 1 штамма *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, в отношении предотвращения рецидива болезни Крона (БК). Так, эндоскопические признаки рецидива заболевания наблюдались у 10% пациентов, получавших пробиотик, по сравнению с 40% принимавших 5-аминосалициловой кислоты [41а]. Однако в другом исследовании не удалось показать способность *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus johnsonii* предотвращать рецидив БК у больных, перенесших хирургическое вмешательство. Но это исследование включало лишь 11 пациентов, 6 из которых исследование не завершили [41а]. Отрицательные результаты были получены и в плацебо-контролируемом исследовании по оценке способности *Lactobacillus GG* предотвращать рецидив БК в послеоперационном периоде у больных, перенесших полную резекцию кишечника [41а]. *Lactobacillus johnsonii* штамм LA1 также не превосходил плацебо по способности предупреждать рецидив у этой категории пациентов [41а]. Авторы Кокрановского систематического обзора, опубликованного в 2006 г., пришли к заключению, что имеющиеся в настоящее время данные не позволяют судить о значении пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при БК [41а].

Пробиотики были изучены и у пациентов с активной БК, но на основании результатов этих исследований нельзя сделать определенные выводы [41а].

Результаты клинических исследований пробиотиков у больных с язвенным колитом (ЯК) более убедительны. Практически во всех из них показано клиническое или эндоскопическое улучшение, а также снижение экспрессии провоспалительных цитокинов под влиянием пробиотиков [41а]. В нескольких РКИ отмечена эффективность пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при ЯК [41а]. Непатогенные *E. coli* (штамм Nissle 1917) в поддержании ремиссии были сопоставимы по эффективности с месалазином.

Комбинированный препарат VSL-3 при назначении в очень высоких дозах в течение 6 недель индуцировал ремиссию у 77% пациентов с активным легким или среднетяжелым ЯК [41а]. В контролируемом исследовании, включавшем 187 пациентов, продемонстрирована эффективность *Lactobacillus GG* в поддержании ремиссии у таких больных [41а]. Частота рецидива через 6 и 12 месяцев не отличалась в группах, получавших *Lactobacillus GG*, 5-аминосалициловую кислоту или их комбинацию.

Недавно было показано, что при ЯК клизмы с *L. reuteri* могут быть эффективным методом борьбы с дистальным колитом [42], а приём смеси пробиотиков VSL-3 может быть эффективным для достижения ремиссии и снижения количества рецидивов [43]. Что касается ВЗК у взрослых, то в недавнем обзоре утверждается об установленной в ходе нескольких исследований пользе некоторых пробиотиков при илеите и ЯК, хотя имеющиеся данные для БК не такие многообещающие [44]. До сих пор количество хорошо спланированных РКИ использования пробиотиков при лечении ВЗК ограничено [45]. Возможным стало только проведение мета-анализа ограниченного количества исследований, в ходе которого общий уровень риска составил: 2,70 (95% ДИ 0,47 – 15,33) при достижении ремиссии при активном ЯК путём приёма молока, ферментированного с бифидобактериями по сравнению с плацебо или отсутствием дополнительного лечения (n=2), 1,88 (95% ДИ 0,96 – 3,67) – при достижении ремиссии при активном ЯК путём приёма пробиотика VSL-3 по сравнению с плацебо (n=2), 1,08 (95% ДИ 0,86 – 1,37) – при профилактике рецидива при неактивном ЯК с *Escherichia coli* Nissle 1917 по сравнению со стандартным лечением (n=3), 0,17 (95% ДИ 0,09 – 0,33) – при профилактике рецидива у пациентов с неактивным ЯК и илеоанальным анастомозом с формированием резервуара путём приёма пробиотика VSL-3 по сравнению с плацебо, 1,21 (95% ДИ 0,57 – 2,57) – при предотвращении эндоскопического рецидива при неактивной БК путём приёма *L. rhamnosus* GG по сравнению с плацебо (n=2), а также 0,93 (95% ДИ 0,63 – 1,38) при предотвращении эндоскопического рецидива при неактивной БК путём приёма *L. johnsonii* по сравнению с плацебо (n=2) [45].

Другие независимые хорошо спланированные лечения, основанные на анализе исходных групп лечения, также поддерживают многообещающие результаты применения *E. coli* Nissle у пациентов с неактивным ЯК, а также продукта из нескольких организмов VSL-3 – у пациентов с активным ЯК и неактивным илеитом. Имеющиеся данные не говорят в пользу применения пробиотиков при БК [45]. Для поддержания и использования пробиотиков в качестве стандартной терапии требуется проведение хорошо спланированных обширных РКИ применения пробиотиков для лечения пациентов с ВЗК [46]. На основании имеющихся данных можно утверждать, что дополнительное использование пробиотика VSL-3 для достижения и удержания ремиссии при ЯК у детей не является экономически выгодным, хотя несколько ключевых параметров могли бы сделать такую стратегию лечения экономически выгодной [47].

Механизм действия пробиотиков при ВЗК множественный и может включать: 1) угнетение роста патогенных микроорганизмов; 2) улучшение барьерной функции эпителия и слизистой оболочки; 3) иммунорегулирующее действие; 4) даун-регуляцию секреции провоспалительных цитокинов и др.

Синдром раздражённого кишечника. Существует множество литературных источников о действии пробиотиков при синдроме раздражённого кишечника (СРК) у взрослых, но в отношении детей количество данных ограничено. В Кокрановском обзоре СРК у детей за 2009 год не удалось продемонстрировать эффект пищевых волокон, а действие *Lactobacillus* на симптомы признано ограниченным по сравнению с плацебо (отношение вероятностей 1.17, 95% ДИ 0.62 – 2.21) [48].

Доказано, что именно *Lactobacillus rhamnosus* GG, а не плацебо, значительно снижает частоту и степень тяжести болей в животе по сравнению с базовыми показателями, а также влияет на проницаемость кишечника [49]. Мета-анализ показал, что по сравнению с плацебо добавление *L.*

rhamnosus GG связано с большим процентом ответа на лечение в основной популяции пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями с болью в брюшной полости и подгруппе с СРК [50]. Но у детей с функциональными болями в животе или функциональной диспепсией, получавших плацебо или *L. rhamnosus GG*, различий не выявлено. В РКИ, в котором 59 пациентов принимали VSL-3 и плацебо в течение 6 недель с двухнедельной паузой, продемонстрировано превосходство VSL-3 над плацебо в плане улучшения симптомов, а также облегчении болей в животе/дискомфорта, вздутия живота и газообразования, а также улучшения семейной оценки нарушения качества жизни [50].

Таким образом, некоторые пробиотики обладают значительным потенциалом в лечении симптомов СРК и ВЗК; но их польза зависит от штамма. Чтобы прогнозировать, кто и как ответит на лечение, необходимы грамотно проведенные исследования роли пробиотиков в лечении желудочно-кишечных заболеваний, а также лабораторные исследования их механизмов действия [44].

Helicobacter pylori. Многие наблюдения говорят в пользу применения пробиотиков у детей с колонизацией *H.pylori* и воспалением желудка [51], но существуют также доводы против [52, 53].

Некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* *in vitro* оказывают бактерицидное действие на *H.pylori* благодаря выделению бактериоцинов или выработке органических кислот и/или ингибированию их прикрепления к эпителиальным клеткам. Такое защитное действие подтверждено испытаниями на животных [54]. Клинические исследования очень важны, потому что результаты исследований *in vitro* не всегда могут быть воспроизведены у пациентов. Пробиотики уменьшают бактериальную нагрузку и стимулируют иммунный ответ [55]. Результаты исследований указывают на то, что пробиотики в целом не уничтожают *H.pylori*, но уменьшают плотность колонизации, таким образом, сохраняя низкое содержание патогена в желудке. Было продемонстрировано, что приём пробиотиков наряду с антибиотиками повышал процент уничтожения и/или уменьшал количество побочных эффектов антибиотиков. Во многих исследованиях установлено, что процент уничтожения *H. pylori* был умеренно выше (приблизительно на 10%), когда пробиотики сочетались с антибиотиками или ингибиторами протонной помпы [56]. Хотя *L. rhamnosus GG*, вероятнее всего, не способствует уничтожению бактерий [57], большинство видов пробиотиков и дрожжей снижали количество побочных эффектов стандартного курса лечения *H. pylori* [57, 58].

Аналогичный эффект в исследовании с участием 334 детей с гастритом или язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки оказывал комбинированный пробиотик линекс [59]. В группе, получавшей линекс, побочные эффекты антихеликобактерной терапии наблюдались у 6% пациентов против 14% в группе, не получавшей пробиотик. В контрольной группе наиболее частыми побочными эффектами были диарея (61%), метеоризм (31%) и запоры (9%). В группе с приемом линекса запоры не отмечались ни у одного пациента, диарейный синдром был выражен значительно слабее, чем у контрольных пациентов, и не требовал отмены антибактериальных препаратов.

Авторы мета-анализа, опубликованного в 2006 г., поддерживают применение пробиотиков при хеликобактерной инфекции, указывая, что они уменьшают бактериальную колонизацию, позволяя поддерживать низкий уровень *H. pylori* в желудке, а некоторые из них усиливают эрадикацию и уменьшают побочные эффекты антибиотиков [60].

Таким образом, в литературе предполагается, что дополнительный приём пробиотиков взрослыми приводит к повышению уничтожения бактерий приблизительно на 10%, но, к сожалению, результаты РКИ неубедительные.

Некротический энтероколит. Некротический энтероколит (НЭК) – это тяжёлое заболевание, которое особенно часто возникает у недоношенных детей. Предполагается, что одним из возможных этиологических факторов является аномальное развитие желудочно-кишечной микрофлоры. Об эффективности добавления *L. acidophilus* и *B. infantis* в лечении НЭК впервые сообщалось в 1999 году [61]. В обновлённом Кокрановском обзоре за 2011 год проанализированы данные 16 исследований при участии 2842 младенцев, после чего был сделан вывод, что энтеральный приём пробиотиков предупреждает развитие НЭК и смертельные случаи у недоношенных детей [62]. Данные обновлённого обзора имеющихся данных говорят в пользу изменений на практике. Для определения наиболее эффективной формулы и дозы для детей с очень маленьким весом при рождении необходимо провести больше исследований [62].

Дискуссия о необходимости систематического приёма пробиотиков недоношенными детьми продолжается. Систематический обзор Комитета США по детской хирургии и клиническим исследованиям, проведённый в 2012 году, аналогично последнему Кокрановскому обзору, говорит в пользу профилактического приёма пробиотиков недоношенными детьми весом менее 2500 г., что позволяет сократить частоту проявления НЭК, а также говорит в пользу использования человеческого грудного молока, а не формулы, где это возможно. Данных, которые бы чётко говорили о пользе раннего начала лечения или медленного продолжения кормления, нет [63]. Однако экспертная группа диетологов и неонатологов пришла к выводу, что нет достаточного количества данных для рекомендации стандартного использования пробиотиков для снижения частоты НЭК [64]. По мнению этой группы, данные обнадеживают (уровень 2b), что оправдывает проведение дальнейших исследований эффективности и безопасности действия конкретных пробиотиков в условиях местного распространения тяжёлой формы НЭК [64]. Другие эксперты утверждают, что отказ от назначения пробиотиков младенцами для предотвращения НЭК может быть неэтичным при НЭК [65].

Таким образом, дискуссия о плюсах и минусах пробиотиков в профилактике НЭК указывает на сложности переноса результатов неоднородных исследований в обоснованные на конкретных данных рекомендации. Поэтому, пока одни авторы говорят о том, что данных о преимуществе почти нет, другие утверждают, что неприменение лечения, которое может спасти жизнь, до получения дополнительных данных является неэтичным.

Запоры. Запоры – это частая проблема в детском возрасте, на которую можно положительно повлиять с помощью пробиотиков, так как они могут улучшить микрофлору кишечника и повлиять на постоянство и частоту стула. К сожалению, результаты исследований противоречивы.

Chmielewska и Szajewska [66] недавно провели систематический обзор эффективности и безопасности пробиотических добавок при лечении запора. Для анализа были использованы всего пять РКИ с участием 266 взрослых и 111 детей, страдающих запором. У взрослых данные говорят о благоприятном воздействии определенных пробиотиков на частоту дефекации и консистенцию стула. У детей полезным оказалось использование *L. casei rhamnosus*, а не Lcr35. Учитывая ограниченность данных, интерпретировать эти результат следует с большой осторожностью.

В одном открытом исследовании доказана эффективность *B. breve*, которая выражалась в повышении частоты стула у детей с функциональным запором [67]. Эти микроорганизмы также положительно влияли на постоянство стула, снизив количество эпизодов недержания и уменьшая боли в животе [67]. У детей с хроническим запором *L. reuteri* (DSM 17938) положительно влияла

на частоту опорожнения, хотя влияния на его постоянства или на количество эпизодов плача не наблюдалось [68]. В бразильском исследовании показано положительное влияние йогурта на частоту стула с дополнительным эффектом йогурта с добавлением *B. longum* [69]. Ферментированный молочный продукт, содержащий штамм *B. lactis* DN-173 010 повышал частоту стула у детей с запорами, но это повышение было сравнимо с контрольной группой [70].

Таким образом, некоторые штаммы пробиотиков могут быть полезными при запорах, но дизайн исследований был слишком неоднородным для составления рекомендаций на основе их данных. Поэтому большинство исследователей считают, что в настоящее время существует потребность в проведении хорошо спланированных и качественных РКИ нефармакологического лечения детей с функциональным запором [71].

Аллергия и атопический дерматит являются еще одним важным направлением возможного применения пробиотиков, так как согласно одной из гипотез, причиной широкого распространения атопических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма или экзема, являются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Так, у лиц, страдающих данными заболеваниями, было обнаружено повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в кале. Однако, к сожалению, данные об эффективности пробиотиков в превенции явлений аллергии достаточно противоречивы [1а, 72].

Более 30 лет тому финскими учеными было проведено исследование [73,74,75], результаты которого цитируются до сих пор. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании 159 беременных женщин с атопией в анамнезе (экзема, ринит, астма у пациентки, её ближайших родственников или мужа) принимали по 2 капсулы *L. rhamnosus* GG (1x10¹⁰ КОЕ в сутки) или плацебо в течение 2-4 нед до родов. В последующие 6 месяцев кормящие грудью матери и/или непосредственно дети продолжали получать тот же препарат. Первичным конечным результатом являлась частота возникновения хронической рецидивирующей атопической экземы у ребенка (период последующего наблюдения – 2 и 4 года). При обследовании детей в возрасте 24 месяцев частота возникновения атопической экземы составляла 23% у детей, получавших пробиотик, по сравнению с 46% детей в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,51; 95%ДИ 0,32-0,84; P=0,0008). ОР риск возникновения атопической экземы при применении пробиотиков составил 0,51, а число пациентов, которое необходимо пролечить пробиотиком для предотвращения 1 случая атопической экземы – 4,5. Аналогичная тенденция отмечалась в группе детей, находившихся на естественном вскармливании (15% против 47% соответственно; ОР 0,32; 95%ДИ 0,12-0,85), а также при повторном обследовании детей через 4 года от момента начала исследования (26% против 46% соответственно; ОР 0,57; 95%ДИ 0,33-0,97). Относительный риск возникновения атопической экземы при применении пробиотиков через 4 года практически не изменился и составил 0,57, а частота положительных кожных скарификационных проб на пищевые аллергены не отличалась между группами (20% в группе лечения пробиотиком и 18% – в контрольной группе). Последний факт свидетельствует о том, что использование пробиотиков не уменьшает степень сенсibilизации организма к пищевым аллергенам, а способствует тому, что сенсibilизация не проявляется клинически [73,74,75].

Аналогичные результаты получили Kim et al. [75а], которые сделали случайную выборку из 112 беременных женщин с наследственными аллергическими заболеваниями и затем давали им пробиотическую добавку или плацебо один раз в день, начиная с 4-8 недель до родов и вплоть до 6

месяцев после. Распространенность экземы у младенцев ($n=68$) в 1 год в группе, получавшие пробиотики, оказалась значительно ниже, чем в тех, кто принимал плацебо (18,2 против 40,0%). Между этими группами не зафиксировано отличий в уровне IgE в сыворотке или восприимчивости к пищевым аллергенам.

В Кокрановском обзоре за 2007 год рассмотрено 6 исследований при участии 1549 младенцев, и сделано заключение, что не хватает данных для рекомендации добавления пробиотиков в питание младенцев для предотвращения развития аллергии или повышенной чувствительности к еде [76].

Хотя у детей наблюдалось сокращение количества случаев клинической экземы, этот эффект не был постоянным во всех исследованиях, поэтому рекомендовалось с осторожностью относиться к данным упомянутых исследований из методологических соображений [76]. Но эффективность приёма пробиотиков для уменьшения количества случаев атопического дерматита и/или аллергии может зависеть от времени вмешательства. Профилактический приём пробиотиков может быть эффективным во время беременности. Приём пробиотиков матерями уменьшил общее количество случаев АД, но на атопическую сенсibilизацию не повлиял [77].

В недавнем мета-анализе продемонстрировано, что приём лактобацилл во время беременности предотвращал появление атопической экземы у детей от 2 до 7 лет [78]. Но смесь различных бактериальных штаммов, содержащих и не содержащих лактобациллы, на развитие атопической экземы не повлияла [78]. Сообщалось об эффективности *Lactobacillus rhamnosus* HN001 при борьбе с экземой в течение первых 2 лет жизни, при этом эффект продолжался до 4 лет, а подвид *lactis* HN019 вида *B. animalis* эффекта не оказывал [79]. Поэтому важным может быть не только время приёма, но и специфичность штамма. Однако результаты мета-анализа, проведённого Pelucchi et al. [80], опровергли важность времени приёма и специфичности штамма [80]. Эти авторы пришли к выводу, что влияние пробиотиков на предотвращение атопического дерматита и IgE-ассоциированного атопического дерматита у младенцев умеренное и не зависит от времени приёма пробиотика (беременность или младенчество) и того, кто их принимает (мать, ребёнок или оба) [80]. Данные по пробиотикам и аллергии нуждаются в дальнейшем уточнении, потому что они противоречивы. Вредное влияние могут оказывать географические или генетические различия, особенно при атопическом дерматите.

В то время как некоторые исследования пользы пробиотиков в лечении атопического дерматита продемонстрировали их пользу [82], результаты большинства исследований были отрицательными. Преимуществ использования *B. lactis* или *L. paracasei* при лечении экземы в качестве дополнительного местного лечения установлено не было, как и эффекта на аллергические заболевания у детей от 1 года до 3 лет [83]. В большинстве обзоров сделан вывод, что пробиотики неэффективны в снижении частоты атопического дерматита. Такие противоречивые результаты говорят о специфичности штаммов или генетическом влиянии на эффективность пробиотиков у детей с атопическим дерматитом.

В Кокрановском обзоре рассматривалось исключение продуктов из рациона пациентов с экземой, при этом большого количества данных в поддержку исключения каких-либо продуктов не обнаружено, кроме исключения яиц из рациона детей с предполагаемой аллергией на яйца, если есть признаки сенсibilизации [81]. В обзоре 13 исследований применения пробиотиков в лечении имеющейся экземы не найдено убедительных доказательств их клинического преимущества, что поддерживается последующим Кокрановским обзором [81, 84].

Таким образом, данных о преимуществе отдельных штаммов в предотвращении атопического дерматита немного, в особенности если их приём начат в последнем триместре беременности и продолжался в течение первых месяцев жизни. Убедительных доказательств преимущества использования пробиотиков в лечении уже существующей экземы не обнаружено.

Кишечные колики часто встречаются у детей и родители зачастую в отчаянии ищут решение этой проблемы. Влияние *L. reuteri* на этот симптом у младенцев, вскармливаемых грудью, активно исследовалось [85, 86]. Но данных об использовании *L. reuteri* у детей, получающих смеси, нет. Dupont et al. [87] исследовали эффективность другого штамма пробиотиков у детей, получающих смеси.

Таким образом, в нескольких РКИ говорится о пользе пробиотиков при лечении колик, но такие данные не всегда подтверждаются практическими результатами.

Некишечные инфекции и другие воздействия. Инфекции дыхательных путей (ИДП) по-прежнему остаются особенно актуальной проблемой у детей, посещающих детские коллективы. Так, у детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ), отмечается в 1,5-3,0 раза выше риск развития ИДП по сравнению с «домашними» детьми. Считается, что прием пробиотиков может улучшить иммунные свойства макроорганизма, в особенности устойчивость к инфекционным заболеваниям дыхательной системы.

В последних обзорах рассматривалось несколько исследований, четко демонстрирующих пользу пробиотиков при лечении некишечных инфекций у детей, включая инфекции дыхательных путей и отит среднего уха [14, 15]. Профилактический приём *S. salivarius* K12 детьми с рецидивирующей стрептококковой инфекцией в анамнезе способствовал уменьшению частоты стрептококковых фарингеальных инфекций и/или тонзиллита, а также острого отита среднего уха [88].

Очень важное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование было проведено в Финляндии [89]. Целью данного исследования было определить, может ли длительное употребление молока, обогащенного лактобактериями, снизить заболеваемость ИДП (острым средним отитом, синуситом, бронхитом и пневмонией) и ЖКТ у детей, посещающих ДДУ. В исследовании участвовал 571 здоровый ребенок в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст детей 4,6 года). Дети были рандомизированы на 2 группы: первая (282 ребенка) получала молоко, содержащее $5-10 \times 10^5$ КОЕ/мл *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103); контрольная группа (289 детей) получала такое же по составу молоко, но без пробиотика. Исследование продолжалось 7 месяцев (в осенне-зимне-весенний период); в течение всего этого периода дети получали молоко 3 раза в день 5 раз в неделю (~260 мл молока в сутки). В процессе исследования оценивались продолжительность симптомов ИДП и симптомов со стороны ЖКТ, количество дней отсутствия в детском саду из-за болезни, частота возникновения ИДП и количество курсов антибиотиков, период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей.

Оказалось, что в группе детей, получавших молоко с *Lactobacillus* GG, отмечалось меньшее количество дней отсутствия в детском саду по болезни (4,9 против 5,8; $P=0,03$); число ИДП было достоверно ниже в группе использования лактобактерий (97 против 123; $P=0,05$) и на 19% меньше курсов антибиотиков при ИДП назначалось в опытной группе по сравнению с контролем (111 против 140; $P=0,03$); период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей был продолжительнее в группе применения лактобактерий по сравнению с контролем (5 против 4 недели;

$P=0,03$), но не отмечено достоверных различий в длительности периода ремиссии симптомов поражения ЖКТ (25 против 24 недели; $P=0,2$) [89].

В ходе еще одного важного многоцентрового проспективно-го рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Израиле [90], 201 здоровый ребенок в возрасте 4-10 месяцев был рандомизирован на получение детской молочной смеси, обогащенной *L. reuteri* (первая группа, 68 детей), такой же смеси, но обогащенной *B. lactis* BB-12 (вторая группа, 73 ребенка), или просто молочной смеси (плацебо) – третья группа, 60 детей. В течение 12 недель участия в исследовании у детей, получавших пробиотики, было зарегистрировано достоверно меньше эпизодов лихорадки (0,11 против 0,27 против 0,41, соответственно, $P=0,001$; BB-12 и *L. reuteri* против плацебо) и продолжительность лихорадки была меньше (0,17 против 0,86 против 0,83 соответственно, $P=0,001$; *L. reuteri* против BB-12 и плацебо). В группе плацебо отмечалось достоверно большее число эпизодов диареи (0,02 против 0,13 против 0,31 соответственно, $P=0,001$; *L. reuteri* против BB-12 и плацебо) и продолжительность диареи была достоверно выше в группе плацебо (0,15 против 0,37 против 0,59 соответственно, $P=0,001$; *L. reuteri* против BB-12 и плацебо) с учетом средних показателей на одного ребенка. В группе пациентов, получавших лактобактерии, по сравнению с группой BB-12 или контролем было зарегистрировано достоверно меньше визитов в клинику (0,23 против 0,52 против 0,55, $P=0,002$), достоверно меньшее количество дней отсутствия в детском центре (0,14 против 0,41 против 0,43, $P=0,015$) и достоверно меньшая частота назначений антибиотиков (0,06 против 0,21 против 0,19, $P=0,037$). Частота респираторных инфекций (0,17 против 0,25 против 0,24) и количество дней заболевания (0,38 против 0,68 против 0,6) достоверно между группами не различались, однако отмечалась тенденция к меньшей заболеваемости и длительности ее в группе, получавшей *L. reuteri* [90].

Morrow et al. [91] недавно провели РКИ с целью определить, может ли введение LGG орофарингально или гастрально снизить частотность ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Случайная выборка из ста сорока шести пациентов получали либо пробиотики ($n=68$), либо плацебо ($n=70$) дважды в день. По сравнению с плацебо пациенты, принимавшие пробиотики, подвергались значительно меньшему риску развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии (40,0 против 19,1%; $P=0,007$). Хотя у пациентов, принимавших пробиотики, случаи диареи, вызванной *Clostridium difficile*, встречались заметно реже, чем у тех, кто принимал плацебо (18,6 против 5,8%; $P=0,02$), между группами не отмечалось каких-либо различий в продолжительности эпизодов диареи. Группа с пробиотиками принимала антибиотики, которые назначаются при ИВЛ-ассоциированной пневмонии, в течение более короткого времени ($8,6\pm 10,3$ против $5,6\pm 7,8$ дней; $P=0,05$), то же касалось с диареи, вызванной *C. difficile* ($2,1\pm 4,8$ дней однократного приема против $0,5\pm 2,3$ дней; $P=0,02$). Побочных явлений не выявлено. Siempos et al. [92] недавно сообщили о проведении мета-анализа пяти РКИ в этой области. Применение пробиотиков оказалось эффективным для ослабления ИВЛ-ассоциированной пневмонии, позволило сократить пребывание в палате интенсивной терапии и ограничить распространение *Pseudomonas aeruginosa* в дыхательных путях [92]. Не отмечены существенные отличия по уровню смертности в интенсивной терапии и в целом по больнице, по продолжительности вентилирования и диареи.

Пробиотики являются прямыми антагонистами патогенов, что приводит к положительным эффектам без влияния на метаболизм организма хозяина [93]. Многие пробиотики проверялись

в ходе клинических испытаний, результаты которых были разными, но в целом продемонстрирована их польза для профилактики и лечения инфекций верхних дыхательных путей и отита [93]. Контролируемый приём *B. lactis* BB-12 в младенчестве может уменьшить количество респираторных инфекций [94].

Пробиотики могут стать безопасным средством уменьшения риска развития раннего острого отита среднего уха, а также использования антибиотиков и риска рецидивов инфекций дыхательных путей в течение первого года жизни [95]. Применение спрея с *S. sanguinis* может быть эффективным методом борьбы с секреторным отитом среднего уха [96]. Пробиотики *L. rhamnosus* GG и LC705, *B. breve* 99 и *Propionibacterium freudenreichii* JS не предотвращают возникновения острого отита среднего уха, а также попадание патогенов, вызывающих отит, в носоглотку детей, подверженных отиту [97]. Тенденция уменьшения количества рецидивов респираторных инфекций у детей с помощью пробиотиков есть, но она должна быть подтверждена [97].

Ежедневное потребление молока с пробиотиками и фторидом уменьшало количество случаев кариеса у дошкольников на 75% [98]. Хотя результаты и многообещающие, конкретных выводов сделать невозможно из-за недостатка исследований, подтверждающих их. Для определения наиболее многообещающих штаммов и популяций, а также для оценивания механизмов возможного влияния пробиотиков на отит среднего уха, требуется больше исследований [99]. Веских доказательств уменьшения количества случаев некишечных инфекций с помощью пробиотиков нет. Хотя много исследований продемонстрировали их пользу, дизайн и используемые в них штаммы отличались, поэтому проведение мета-анализа и составление основанных на полученных данных рекомендаций невозможно.

Есть данные, что некоторые лактобактерии могут предотвратить рецидивы инфекций мочеполовой системы женщин. В РКИ не продемонстрировано снижение частоты инфекций мочеполовой системы у детей, принимавших пробиотики [100]. Но данных для детей мало.

Это же касается и рецидивирующего вульвовагинита. В ходе внебольничного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования при участии детей Sazawal et al. [101] продемонстрировали, что молоко с пребиотиками и пробиотиками способствовало снижению заболеваемости. Пробиотики показали себя лучше плацебо у взрослых и детей, потому что уменьшилось количество субъектов с эпизодами острых инфекций верхних дыхательных путей, а также потребность в антибиотиках [102].

Таким образом, в подавляющем большинстве исследований продемонстрирована польза пробиотиков в лечении некишечных инфекций. Но такая польза не всегда была статистически значимой, а результаты различных исследований могут быть противоречивыми. Дизайн, методы и первичные контрольные точки таких исследований разные, что делает невозможным создание основанных на их результатах рекомендаций. С другой стороны, в этих исследованиях о побочных эффектах не сообщалось, поэтому потенциальная полезность пробиотиков может стать оправданием их добавления в детское питание или использования для профилактики.

Для коррекции симптомов пищеварительной недостаточности у больных с патологией органов пищеварения показана также энзимотерапия. При этом наиболее патогенетически обосновано применение панкреатических ферментов, которые способны регулировать функцию не только поджелудочной железы, но и желчевыделительной системы, нормализуют всасывание в тонкой и толстой кишках, улучшают биоценоз кишечника.

При этом, для оптимального выполнения своей функции препараты заместительной энзимотерапии должны соответствовать следующим требованиям:

- **Высокая активность липазы.** Требование объясняется тем, что все липолитические ферменты исключительно панкреатического происхождения, их активность при нарушениях пищеварения снижается в первую очередь. Кроме того, липазы наиболее чувствительны к изменениям pH и быстро теряют свою активность уже при небольших отклонениях от оптимальных величин. В соответствии с этим требованием предпочтение отдается препаратам животного происхождения, т.к. растительные и бактериальные липазы обладают значительно меньшей активностью.
- **Умеренная активность протеаз.** Протеазы способны «переваривать» (инактивировать) липазы.
- **Соотношение липаза/колипаза >1.** Такое соотношение обеспечивает оптимальную активацию липаз. Высоким содержанием колипазы отличаются препараты, изготовленные из поджелудочных желез свиней.

Важной характеристикой современного ферментного препарата является форма выпуска, к которой также предъявляются определенные требования:

- **Наличие кислотоустойчивой оболочки.** Это требование связано с тем, что составляющие ферментных препаратов теряют активность в кислой среде: липаза при pH менее 4, трипсин при pH ниже 3. До попадания препарата в 12-перстную кишку может разрушаться до 92% липазы.
- **Растворимость, обеспечивающая быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки.** Оптимально высвобождение панкреатических энзимов в течение 30-60 минут после поступления в тонкий кишечник.
- **Маленький размер частицы ферментного препарата (микрогранулы и микросферы).** Известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм. Более крупные частицы, в частности таблетированные ферментные препараты, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения.

Таким образом, при патологии органов пищеварения следует воздержаться от применения препаратов, содержащих желчь и гемицеллюлазу, и отдать предпочтение чистым панкреатическим энзимам, к которым относятся, прежде всего, препарат панкреатин и его препараты (пангрол, мезим форте). Указанные препараты относятся к пищеварительным ферментным средствам, которые восполняют дефицит ферментов поджелудочной железы (табл.2), оказывают протеолитическое, амилолитическое и липолитическое действие. Входящие в состав панкреатические ферменты (липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин) способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров – до глицерина и жирных кислот, крахмала – до декстринов и моносахаридов, улучшает функциональное состояние ЖКТ, нормализует процессы пищеварения. Трипсин подавляет стимулированную секрецию поджелудочной железы, оказывая анальгезирующее действие. Панкреатические ферменты высвобождаются из лекарственной формы в щелочной среде тонкого кишечника, т.к. защищены от действия желудочного сока оболочкой. Максимальная ферментативная активность препарата отмечается через 30-45 мин после перорального приема.

Состав некоторых панкреатических ферментов

Название препарата	Липаза, ЕД FIP	Амилаза, ЕД FIP	Протеаза, ЕД FIP
Мезим форте	3500	4200	250
Мезим форте 10 000	10 000	7500	375
Пангрол	10 000	9000	500

Детям в возрасте до 1,5 лет препараты пангрол 10 000 и мезим форте назначают в суточной дозе 50 тыс. ЕД; старше 1,5 лет – 100 тыс. ЕД/сут. Продолжительность лечения может варьировать от нескольких дней (при нарушении пищеварения, погрешности в диете) до нескольких месяцев и даже лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

Безопасность и побочные эффекты. Безопасность пробиотиков подтверждалась долгое время, что относится, в основном, к лактобациллам и бифидобактериям [103]. Данные о применении других форм пробиотиков ограничены. Такого понятия как «нулевой риск» не существует, особенно в контексте некоторых форм чувствительности организма хозяина [103]. Пробиотики «считаются в целом безопасными», а про побочные эффекты в амбулаторных условиях сообщается редко. Приём во время младенчества и беременности считается безопасным [104]. В соединениях пробиотиков могут содержаться скрытые пищевые аллергены, поэтому их использование может быть небезопасным у людей с аллергией на коровье молоко или куриные яйца [105]. Инвазивные инфекции у младенцев и детей чрезвычайно редки. Клинически доказана возможность передачи устойчивости к антибиотикам с плазмидами. Долгосрочный приём пробиотиков одновременно с рядом антибиотиков может привести к развитию устойчивости к антибиотикам, и ген устойчивости может быть передан другим бактериям [106].

В сообщениях об отдельных случаях сепсиса подчёркивается, что пробиотики следует с осторожностью использовать у детей с центральным венозным катетером, продолжительной госпитализацией, а также установленным или подозреваемым нарушением целостности слизистой оболочки кишечника [107, 108].

Приём пробиотиков даже рекомендуется в качестве защиты от развития сепсиса у недоношенных детей с ослабленным иммунитетом [109]. Понимания о риске в целом и анализа рисков и преимуществ в частности недостаточно [103]. Всё ещё существует неуверенность в отношении переноса устойчивости к антибиотикам с пробиотиками, но для имеющихся пробиотиков этот риск кажется небольшим [103]. Как и в случае других форм лекарственных препаратов, безопасность пробиотиков следует рассматривать для отдельных штаммов [103]. Потенциальные преимущества пробиотиков следует сравнить с риском развития инвазивной инфекции в результате их приёма.

Таким образом, пробиотики влияют на состав желудочно-кишечной микрофлоры. Однако, несмотря на многочисленные исследования по этому вопросу, показаний к их применению в лечении и профилактике недостаточно, хотя их приём считается безопасным, а побочные эффекты очень редки. Очень сложно составить чёткие рекомендации на основе результатов исследований, неоднородных в отношении видов, дозировки, условий проведения исследования и измеренных результатов. Данные многочисленных качественных клинических исследований, проведённых за последние 10 лет, говорят о том, что уже нельзя пренебрегать существованием пробиотиков. Но для определения их специфичности, дозировки и комбинаций необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson C.L., Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129:950–960.
- 1a. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. et al. Probiotics and Prebiotics in Infants and Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15(3):251–262.
- 1b. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965;147:747-748.
- 1c. Guarner F, Schaafsma G.J. Probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998; 39: 237-238.
- 1d. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Amerian Córdoba Park Hotel,Córdoba, Argentina, 1-4 October 2001:34.
2. Reid G. Microbiology: Categorize probiotics to speed research. *Nature*. 2012;485:446.
- 2a. Szajewska H., Setty M., Mrukowicz J., Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2006;42:454-475.
- 2b. Deshpande G., R.Shripad, Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2011; 27:13–18.
3. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012;7:e34938.
4. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13:35–37.
- 4a. Wunderlich P.F., Braun L., Fumagalli I. et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res*. 1989;17:333–338.
5. Bicer S., Sahin G.T., Koncay B. et al. Incidence assessment of rotavirus and adenovirus associated acute gastroenteritis cases in early childhood. *Infez Med*. 2011;19:113–119.
6. Muhsen K., Shulman L., Rubinstein U. et al. TAU-HCLVnRota Study Group. Incidence, characteristics, and economic burden of rotavirus gastroenteritis associated with hospitalization of Israeli children <5 years of age, 2007–2008. *J Infect Dis*. 2009;200 (Suppl 1):254–263.
7. Goldman A.S. Evolution of immune functions of the mammary gland and protection of the infant. *Breastfeed Med*. 2012;7:132–142.
8. Martin V., Maldonado-Barragan A., Moles L. et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact*. 2012;28:36–44.
9. Totten S.M., Zivkovic A.M., Wu S. et al. Comprehensive profiles of human milk oligosaccharides yield highly sensitive and specific markers for determining secretor status in lactating mothers. *J Proteome Res*. 2012;11:6124–6133.
10. Agustina R., Kok F.J., van de Rest O. et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012;129:e1155–1164.
11. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(Suppl):149–153.
12. Wanke M., Szajewska H. Lack of an effect of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J*

- Pediatr.2012;161:40–43.
13. Gil-Campos M., Lopez M.A., Rodriguez-Benitez M.V. et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2012;65:231–238.
 14. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238–250.
 15. Thomas D.W., Greer F.R. Clinical report: probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126:1217–1231.
 16. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extraintestinal infections: an observational study. *Clin Nutr.* 2009;28:156–161.
 17. Guarino A., Dupont C., Gorelov A.V. et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:17–26.
 18. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:363–369.
 19. Sarker S.A., Sultana S., Fuchs G.J. et al. Lactobacillus paracasei strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics.* 2005;116:e221–228.
 20. Munoz J.A., Chenoll E., Casinos B. et al. Novel probiotic Bifidobacterium longum subsp. infantis CECT 7210 strain active against rotavirus infections. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77:8775–8783.
 21. Riaz M., Alam S., Malik A., Ali S.M. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2012;79:478–482.
 22. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11, CD003048.
 23. Churgay C.A., Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. *Am Fam Physician.* 2012;85:1066–1070.
 24. Vandenplas Y., De Hert S. Probiotal study group. Cost/benefit of synbiotics in acute infectious gastroenteritis: spend to save. *Benef Microbes.* 2012;3:189–194.
 25. Hoekstra J.H., Szajewska H., Zikri M.A. et al. Oral rehydration solution containing a mixture of non-digestible carbohydrates in the treatment of acute diarrhea: a multicenter randomized placebo controlled study on behalf of the ESPGHAN working group on intestinal infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:239–245.
 26. Pieścik-Lech M., Shamir R., Guarino A., Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:289–303.
 27. Трухманов М.С. Лечение острых диарей у детей в амбулаторных условиях. *Terra Medica Nova.* 2005; (2):34–36.
 28. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Инфекционные диареи. *Русский медицинский журн.* 2001; 9(16–

- 17);679 – 683.
29. Дорошина Е.А., Козина Г.А., Подколзин А.Т., Горелов А.В. Вирусные диареи в этиологической структуре острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы. *Инфекционные болезни*. 2009; 7(3):84-86.
 30. Hempel S, Newberry S.J, Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959–1969.
 31. Videlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1355–1369.
 32. Szawal S., Hiremath G., Dhingra U. et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:374–382.
 33. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11:CD004827.
 34. Pozzoni P., Riva A., Bellatorre A.G. et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:922–931.
 35. Friedman G. The role of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:763–779.
 36. Cremonini F., Videlock E.J. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. *Evid Based Med*. 2013;18:71–72.
 37. Vanhee L.M., Goeme F., Nelis H.J., Coenye T. Quality control of fifteen probiotic products containing *Saccharomyces boulardii*. *J Appl Microbiol*. 2010;109:1745–1752.
 38. Майданник В.Г., Юхименко Г.Г. Застосування лінексу в комплексній терапії гострих кишкових інфекцій у дітей. *Педіат, акуш. та гінекол*. 2007; (5): 55-58.
 - 38а. Бельмер С.В., Щиголева Н.Е., Хавкин А.И. и др. Пробиотическая коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у детей. *Вопр. современ. педиатр*. 2007; 6(3): 38-42.
 - 38б. Горелов А.В., Усенко Д.В., Трефилова И.Ш. Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями. *Инфекционные болезни*. 2008; 6(1):69-71.
 - 38с. Щербаков П.Л., Нижевич А.А., Амирова В.Р. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: особенности коррекции микрофлоры. *Вопр. практич. педиатр*. 2010; 5 (5): 44-51.
 39. McFarland LV. Probiotics and diarrhea. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(Suppl):10–11.
 40. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J. et al. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2009;16:149–160.
 41. Kollaritsch H., Paulke-Korinek M., Wiedermann U. Traveler's diarrhea. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:691–706.
 - 41а. Ушкалова Е.А. Комбинированные пробиотики в гастроэнтерологии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008; (2-3):25-30.
 42. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F. et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2012;35:327–334.
43. Miele E, Pascarella F, Giannetti E. et al. Effect of a probiotic preparation (VSL-3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:437–443.
 44. Whelan K, Quigley E.M. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:184–189.
 45. Jonkers D, Penders J, Masclee A., Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs.* 2012;72:803–823.
 46. Fedorak R., Demeria D. Probiotic bacteria in the prevention and the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41:821–842.
 47. Park K.T., Perez F., Tsai R. et al. Cost-effectiveness analysis of adjunct VSL-3 therapy versus standard medical therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:489–496.
 48. Huertas-Ceballos A.A., Logan S., Bennett C., Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1, CD003019.
 49. Francavilla R, Miniello V, Magista A.M. et al. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics.* 2010;126:e1445–1452.
 50. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1302–1310.
 51. Lionetti E., Indrio F., Pavone L. et al. Role of probiotics in pediatric patients with Helicobacter pylori infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter.* 2010;15:79–87.
 52. Kindermann A., Lopes A.I. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter.* 2009;14 (Suppl 1):52–57.
 53. Lionetti E, Francavilla R, Castellazzi A.M. et al. Probiotics and helicobacter pylori infection in children. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(1 Suppl):69–76.
 54. Lin W.H., Lin C.K., Sheu S.J. et al. Antagonistic activity of spent culture supernatants of lactic acid bacteria against Helicobacter pylori growth and infection in human gastric epithelial AGS cells. *J Food Sci.* 2009;74:225–230.
 55. Yang Y.J., Sheu B.S. Probiotics-containing yogurts suppress Helicobacter pylori load and modify immune response and intestinal microbiota in the Helicobacter pylori-infected children. *Helicobacter.* 2012;17:297–304.
 56. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1069–1079.
 57. Malfertheiner P, Selgrad M., Bornschein J. Helicobacter pylori: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:608–614.
 58. Wilhelm S.M., Johnson J.L., Kale-Pradhan P.B. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for Helicobacter pylori. *Ann Pharmacother.* 2011;45:960–966.
 59. Жихарева Н.С., Хавкин А.И. Терапія антибіотик-асоційованого дисбактеріоза. *РМЖ.*

2006; 14 (19):

60. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment.Pharmacol. Ther.* 2006; 23(8):1077–1086.
61. Hoyos A.B. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3:197–202.
62. Alfaleh K., Anabrees J., Bassler D., Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3, CD005496.
63. Downard C.D., Renaud E., St Peter S.D. et al. 2012 American Pediatric Surgical Association Outcomes Clinical Trials Committee. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2012;47:2111–2122.
64. Mihatsch W.A., Braegger C.P., Decsi T. et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2012;31:6–15.
65. Janvier A., Lantos J., Barrington K. The politics of probiotics: probiotics, necrotizing enterocolitis, and the ethics of neonatal research. *Acta Paediatr.* 2013;102:116–118.
66. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69–75.
67. Tabbers M.M., de Milliano I., Roseboom M.G., Benninga M.A. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J.* 2011;10:19.
68. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2010;157:598–602.
69. Guerra P.V., Lima L.N., Souza T.C. et al. Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3916–3921.
70. Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G. et al. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127:e1392–1399.
71. Tabbers M.M., Boluyt N., Berger M.Y., Benninga M.A. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics.* 2011;128:753–761.
72. Deshpande G., Shripad Rao S., Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27:13–18.
73. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076–1079.
74. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1869-1871.
75. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1019–1021.
- 75a. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H. et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium*

- lactis, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(2Pt 2):e386–e393.
76. Osborn D.A., Sinn J.K.. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD006475.
 77. Dotterud C.K., Storro O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010;163:616–23.
 78. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C. et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107:1–6.
 79. Wickens K., Black P., Stanley T.V. et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1071–1079.
 80. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2012;23:402–414.
 81. Williams H.C., Grindlay D.J. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:223–227.
 82. Han Y., Kim B., Ban J. et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:667–673.
 83. Gore C., Custovic A., Tannock G.W. et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:112–122.
 84. Bath-Hextall F.J., Jenkinson C., Humphreys R., Williams H.C. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD005205.
 85. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pediatrics.* 2010;126:e526–533.
 86. Szajewska H., Gyrzczuk E., Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;162:257–262.
 87. Dupont C., Rivero M., Grillon C. et al. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:765–767.
 88. Di Pierro F., Donato G., Fomia F. et al. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med.* 2012;5:991–997.
 89. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomized trial. *BMJ* 2001; 322:1327.
 90. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115:5-9.
 91. Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(8):1058-1064.

92. Siempos I.I., Vardakas K.Z., Kopterides P, Falagas M.E. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:661–668.
93. Popova M., Molimard P, Courau S. et al. Beneficial effects of probiotics in upper respiratory tract infections and their mechanical actions to antagonize pathogens. *J Appl Microbiol.* 2012;113:1305–1318.
94. Taipale T., Pienihäkkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105:409–416.
95. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101:1722–1726.
96. Skovbjerg S., Roos K., Holm S.E. et al. Spray bacteriotherapy decreases middle ear fluid in children with secretory otitis media. *Arch Dis Child.* 2009;94:92–98.
97. Hatakka K., Blomgren K., Pohjavuori S. et al. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children – a doubleblind, placebo-controlled randomised study. *Clin Nutr.* 2007;26:314–321.
98. Stecksén-Blicks C., Sjöström I., Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. *Caries Res.* 2009;43:374–381.
99. Niittynen L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:465–470.
100. Weichert S., Schrotten H., Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:859–862.
101. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One.* 2010;5:e12164.
102. Hao Q., Lu Z., Dong B.R. et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD006895.
103. Shanahan F. A commentary on the safety of probiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41:869–876.
104. Allen S.J., Jordan S., Storey M. et al. Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy. *J Nutr.* 2010;140:483–488.
105. Martín-Muñoz M.F., Fortuni M., Caminoa M. et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:778–784.
106. Dai M., Lu J., Wang Y. et al. In vitro development and transfer of resistance to chlortetracycline in *Bacillus subtilis*. *J Microbiol.* 2012;50:807–812.
107. Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A. et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:16–20.
108. Venugopalan V., Shriner K.A., Wong-Beringer A. Regulatory oversight and safety of probiotic use. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1661–1665.
109. Manzoni P., De Luca D., Stronati M. et al. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol.* 2013;30:81–88.