

Пробиотики с позиции доказательной медицины

© В.О. КАЙБЫШЕВА^{1,2}, Е.Л. НИКОНОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Количество исследований и публикаций, посвященных вопросам использования пробиотиков, неуклонно растет. Показана эффективность различных пробиотических штаммов микроорганизмов при заболеваниях и состояниях, связанных с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия, ожирение), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, запор, антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированное заболевание, синдром раздраженной кишки), атопических заболеваниях (пищевая аллергия, ринит), заболеваниях печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени, печеночная энцефалопатия) и др. Назначение пробиотиков в реальной клинической практике сопряжено с некоторыми трудностями, связанными с огромным разнообразием пробиотических препаратов, отсутствием единых стандартов их производства, недостаточной доказательной базой в отношении наиболее эффективных дозировок и форм выпуска и прочее. Тем не менее на сегодняшний день с той или иной степенью доказательности определены конкретные штаммы пробиотиков, наиболее эффективные при каждой конкретной нозологии, опубликованы рекомендации, регламентирующие дифференцированный подход к выбору пробиотика в зависимости от основного заболевания.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, синдром раздраженной кишки, воспалительные заболевания кишечника, антибиотико-ассоциированная диарея, пробиотики, эрадикационная терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кайбышева В.О. — к.м.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>, e-mail:valeriakai@mail.ru;

Никонов Е.Л. — д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>

Автор, ответственный за переписку: Кайбышева В.О. — e-mail:valeriakai@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(3):45-54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019803145>

Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine

© V.O. KAIBYSHEVA^{1,2}, E.L. NIKONOV¹

¹Pirogov National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Moscow City Clinical Hospital N31 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The number of trials and reports devoted to probiotics is steadily increased. Effectiveness of various probiotic strains of microorganisms is reported for metabolic disorders (diabetes, dyslipidemia, obesity), gastrointestinal diseases (inflammatory bowel disease, constipation, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated disease, irritable bowel syndrome), atopic diseases (food allergy, rhinitis), liver diseases (cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, hepatic encephalopathy), pancreatic diseases (acute pancreatitis) and others. Administration of probiotics in clinical practice is associated with some difficulties due to a huge variety of probiotic drugs, the absence of uniform standards for their production, insufficient evidence base regarding the most effective dosages, forms of release, etc. However, specific strains of probiotics effective for each disease are currently determined with various degrees of evidence. There are recommendations regarding a differentiated approach to the selection of probiotics depending on a particular disease.

Keywords: *clostridium difficile*-associated disease, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, antibiotic-associated diarrhea, probiotics, eradication therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kaibysheva V.O. — <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>, e-mail:valeriakai@mail.ru;

Nikonov E.L. — <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>

Corresponding author: Kaibysheva V.O. — e-mail:valeriakai@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kaibysheva VO, Nikonov EL. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(3):45-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019803145>

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пробиотики (от греч. *pro* — «для», *bios* — «жизнь») — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина [1]. В 2013 г. Международной научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) в данное определение внесены уточнения, согласно которым название «пробиотик» может быть применено только к тем препаратам, которые отвечают следующим требованиям: есть точная информация о входящих в их состав микроорганизмах с указанием штаммов; сохраняется достаточное число жизнеспособных бактерий к концу срока годности; проведены исследования, подтвердившие безопасность и эффективность включенных штаммов. Таким образом, ферментированные пищевые продукты, содержащие живые микроорганизмы без указания их видового и штаммового состава, а также фекальные трансплантаты исключены из группы пробиотиков [1].

Применение пробиотиков с каждым годом растет колоссальными темпами. Известно, например, что доход от продажи пробиотиков в США составляет около 35 млрд долларов ежегодно, однако только 12% пациентов получают рекомендации врача о конкретных пробиотиках, а примерно 40% врачей в США сообщают, что не дают четких назначений, оставляя выбор пробиотика за пациентом [2–5]. Более того, даже международные консенсусы (по инфекционным болезням, педиатрические) часто противоречат друг другу в отношении рекомендаций о необходимости и целесообразности применения того или иного штамма пробиотика при различных заболеваниях, что делает принятие решения о назначении данной группы препаратов крайне затруднительным для врача [6–9].

Пробиотики обычно выпускаются производителями в качестве биологически активных добавок, пищевых добавок или безрецептурных лекарственных средств, эффективность многих из них не изучена в клинических исследованиях, а стандарты производства не установлены [2]. По сей день существуют крайне противоречивые точки зрения относительно эффективности и безопасности пробиотиков, целесообразности их применения в период антибиотикотерапии, выживаемости в кислой среде желудка, способности к колонизации желудочно-кишечного тракта организма-хозяина, возможности интеграции пробиотических штаммов с облигатной микрофлорой толстой кишки.

Количество исследований и публикаций, посвященных проблеме использования пробиотиков при

различных заболеваниях, неуклонно растет. На сегодняшний день опубликованы результаты многих мета-анализов и систематических обзоров, оценивающих эффективность пробиотических штаммов с позиций доказательной медицины при заболеваниях и состояниях, связанных с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия, ожирение), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишки, запор, антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированное заболевание, синдром раздраженной кишки), атопических заболеваниях (пищевая аллергия, ринит), заболеваниях печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени, печеночная энцефалопатия), заболеваниях поджелудочной железы (острый панкреатит) и др. [10–12].

Тем не менее данные, озвученные в научных публикациях и клинических исследованиях, очень трудно использовать в реальной клинической практике в связи с отсутствием единых стандартов и огромным разнообразием пробиотических продуктов. Зачастую пробиотики назначаются пациентам без строгого указания дозы, названия штамма, длительности и кратности применения.

Происходит это в том числе из-за низкой осведомленности лечащих врачей о видах и штаммах, входящих в состав конкретных пробиотических продуктов, а также отсутствия представлений о необходимости дифференцированного выбора пробиотика в зависимости от нозологии.

Требования к пробиотикам

Согласно современным требованиям ВОЗ и международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков, в названии пробиотика должен быть указан род (например, *Lactobacillus*), вид (например, *Acidophilus*), подвид (если применимо) и буквенно-цифровое обозначение специфического штамма (например, NCFM) микроорганизмов, входящих в его состав [1, 13]. Кроме того, производители пробиотиков должны регистрировать свои штаммы в международном депозитарии микроорганизмов, который присваивает им дополнительные обозначения. На сегодняшний день существует несколько международных депозитариев: American Type Culture Collection (ATCC) — в США, Centraal Bureau voor Schimmelcultures (CBS) — в Нидерландах, Collection Nationale de Cultures de Microorganismes de l'Institut Pasteur (CNCM) — во Франции, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (DSM) — в Германии.

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными методами с обязательным определением их функциональной активности. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях

in vitro, *in vivo* на животных и в 1-й фазе клинических исследований [12]. Только штамм с расшифрованным механизмом действия, эффективность которого доказана, по меньшей мере, в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), может быть отнесен к группе пробиотиков. Кроме того, требования к пробиотическим штаммам включают устойчивость к низкому pH желудочного сока и желчным кислотам, антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре, стабильность при хранении (сохранение жизнеспособности бактерий при длительном сроке хранения).

К сожалению, анализ пробиотиков, представленных на фармацевтическом рынке, показывает, что данные, указанные на упаковках пробиотиков, зачастую не соответствуют действительности. Так, при анализе пробиотических продуктов в Канаде оказалось, что более 40% из них содержали микроорганизмы, не указанные в описании. Аналогичное исследование в Италии показало, что 17% пробиотиков содержат нежизнеспособные бактерии, а 8% контаминированы *Enterococcus faecium* [14].

В связи с этим Всемирной гастроэнтерологической организацией (ВГО) выпущено постановление, согласно которому описание пробиотического продукта обязательно должно включать следующие пункты [13]:

- название всех содержащихся в продукте микроорганизмов с указанием рода, вида, штамма;
- число жизнеспособных бактерий каждого штамма к концу срока годности пробиотика;
- рекомендованные условия хранения;
- сведения о безопасности продукта;
- рекомендованные дозы;
- описание механизмов действия пробиотических штаммов;
- контактная информация производителя.

К сожалению, по сей день на упаковках продуктов, позиционируемых как пробиотики, производителями зачастую указываются только род и вид микроорганизмов (без указания штаммов), в то время как клинический эффект и функциональная активность бактерий одного вида, но разных штаммов могут кардинальным образом отличаться. Ярким тому примером является вид бактерий *Escherichia coli* (*E. coli*). Так, инфицирование штаммом *E. coli* 0157:H7 может служить причиной развития геморрагической диареи, почечной недостаточности и даже смерти. В то же время другой штамм данного вида — *E. coli* Nissle 1917 — обладает выраженной пробиотической активностью.

Дополнительную неопределенность вносит смешение в составе одного пробиотического продукта нескольких видов или штаммов бактерий. Не вполне понятно также, должна ли зависеть назначаемая пациенту доза пробиотического препарата (число ко-

лониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки) от штамма, вида и нозологии. Кроме того, активность и количество жизнеспособных бактерий в составе пробиотика зависят от срока годности и длительности хранения препарата к моменту использования.

Все вышеперечисленные факторы делают использование методов доказательной медицины в изучении эффективности пробиотиков крайне затруднительными.

Факторы, влияющие на эффективность пробиотиков

Назначая пробиотик, необходимо помнить, что не существует универсального штамма бактерий, эффективного для лечения и профилактики всех заболеваний, связанных с нарушением состава микробиоты. В связи с этим важно дифференцированно подходить к выбору пробиотического штамма в зависимости от нозологии. Примером избирательного действия пробиотиков является штамм *L. rhamnosus* GG, демонстрирующий крайне высокую активность в предотвращении антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей (ОР=0,44, 95% ДИ 0,21—0,96), однако не показывающий сколько-нибудь значительного эффекта в лечении болезни Крона, *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, нозокомиальных инфекций и диареи путешественников. Следует также учитывать, что результаты изучения одного штамма, доказавшего свою эффективность при конкретной нозологии, не могут использоваться как доказательство эффективности других штаммов этого вида бактерий [11, 13]. Определенный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не виду.

Важным является также вопрос дозы и кратности приема пробиотических препаратов. При назначении пробиотиков необходимо указывать рекомендованную дозу, эффективность которой доказана в клинических исследованиях. При этом следует помнить, что подтверждение эффективности штамма в определенной дозе не может служить доказательством его эффективности в меньшей дозе [11, 13].

Таким образом, для получения ожидаемого эффекта от приема пробиотиков важно выбирать строго определенный штамм (штаммы) при каждой конкретной нозологии, при этом обязательно соблюдая рекомендованную суточную дозу (см. таблицу).

Форма выпуска пробиотика

Пробиотики на фармацевтическом рынке представлены широким многообразием форм выпуска (порошки в саше, капсулы с лиофилизатами бактерий, таблетки, жидкие формы и прочее). Исследований, которые бы сравнивали эффективность одних и тех же штаммов пробиотиков в зависимости от формы выпуска и способа производства, крайне мало.

Эффективность пробиотических штаммов при различных заболеваниях с позиции доказательной медицины [2]

Effectiveness of probiotic strains for various diseases from the standpoint of evidence-based medicine [2]

Заболевание	Количество РКИ	Высокий уровень доказательности (РКИ+/РКИ–)	Умеренный уровень доказательности (РКИ+/РКИ–)	Низкий уровень доказательности (РКИ+/РКИ–)
Профилактика				
Аллергические заболевания	3	Нет	Нет	<i>L. rhamnosus</i> GG (1+/2–)
Антибиотик-ассоциированная диарея	61	<i>S. boulardii</i> I-745 (18+/9–) <i>LaLcLr mix</i> (3+/1–) <i>L. casei</i> DN114001 (2+/0–)	<i>E. faecalis</i> SF38 (2+/1–)	<i>LhLr mix</i> (3+/3–) <i>L. rhamnosus</i> GG (4+/6–) <i>C. butyricum</i> 588 (1+/2–) <i>L. acidophilus</i> La5 + <i>B. lactis</i> Bb12 (1+/5–)
Профилактика инфекции <i>C. difficile</i>	23	Нет	Нет	<i>S. boulardii</i> (1+/11–) <i>LaLcLr mix</i> (2+/2–) <i>L. rhamnosus</i> GG (1+/4–) <i>L. casei</i> 114001 (1+/1–)
Профилактика побочных эффектов эрадикационной терапии	16	<i>S. boulardii</i> I-745 (7+/2–) <i>LhLr mix</i> (2+/0–)	<i>L. rhamnosus</i> GG (3+/2–)	Нет
Некротизирующий энтероколит	17	<i>L. rhamnosus</i> GG + lactoferrin (2+/0–) <i>B. infantis</i> + <i>B. lactis</i> + <i>Strept. thermophilus</i> (2+/0–)	Нет	<i>L. rhamnosus</i> GG (0+/2–) <i>S. boulardii</i> (0+/3–) <i>L. reuteri</i> 17938 (1+/3–) <i>B. lactis</i> Bb12 (0+/2–) <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (1+/1–)
Диарея путешественников	7	<i>S. boulardii</i> I-745 (4+/1–)	Нет	<i>L. rhamnosus</i> GG (1+/1–)
Лечение				
Острая диарея у взрослых	9	<i>S. boulardii</i> I-745 (4+/2–)	<i>E. faecalis</i> SF68 (2+/1–)	<i>L. rhamnosus</i> GG (0+/2–)
Рецидивы инфекции <i>C. difficile</i>	4	<i>S. boulardii</i> I-745 (2+/0–)	Нет	<i>L. rhamnosus</i> GG (0+/2–)
Колики кишечные у младенцев	4	<i>L. reuteri</i> 17938 (4+/0–)	Нет	Нет
Запор	3	Нет	<i>B. lactis</i> 173010 (2+/1–)	Нет
Повышение эффективности эрадикационной терапии <i>H. pylori</i>	35	<i>LhLr mix</i> (4+/1–)	<i>L. acidophilus</i> La5 + <i>B. lactis</i> Bb12 mix (3+/2–)	<i>S. boulardii</i> I-745 (4+/11–) <i>L. rhamnosus</i> GG (0+/4–) <i>L. acidophilus</i> LB (1+/2–) <i>C. butyricum</i> 588 (0+/3–)
Язвенный колит	25	8-штаммовая смесь VSL#3 (8+/2–)	<i>S. boulardii</i> I-745 (2+/1–)	<i>L. rhamnosus</i> GG (1+/6–) <i>E. coli</i> Nissle (0+/5–)
Синдром раздраженной кишки	23	<i>L. plantarum</i> 299v (4+/1–) <i>B. infantis</i> 35624 (3+/1–)	Нет	<i>L. rhamnosus</i> GG (2+/2–) <i>S. boulardii</i> I-745 (2+/2–) 8-штаммовая смесь VSL#3 (2+/2–) <i>B. lactis</i> 173010 (1+/1–)
Острая диарея у детей	61	<i>S. boulardii</i> I-745 (25+/4–) <i>L. rhamnosus</i> GG (10+/3–) <i>L. reuteri</i> 17938 (3+/0–) <i>L. acidophilus</i> LB (3+/1–) <i>L. casei</i> DN114001 (3+/0–) <i>Bac. clausii</i> mix (O/C, N/R84, T84, Sin8 (3+/1–) 8-штаммовая смесь VSL#3 (2+/0–)	<i>LhLr</i> (2+/1–)	Нет

Примечание. *B.* — *Bifidobacterium*; *Bac.* — *Bacillus*; *C.* — *Clostridium*; *E.* — *Enterococcus*; *H.* — *Helicobacter*; *LaLcLr mix*: *L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* Lbc80r + *L. rhamnosus* CLR2 (Bio-K+); *LhLr mix*: *L. helveticus* R52 (CNCM I-1722) + *L. rhamnosus* R11 (CNCM I-1720), *Lacidofil*; *S.* — *Saccharomyces*; Синбиотик РрLmLpLp: *Pediococcus pentosaceus* 5–33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 77:1, *L. paracasei* ssp. *paracasei* F19, *L. plantarum* 2362 и пищевые волокна (инулин, овсяные отруби, пектин, крахмал); 8-штаммовая смесь (*Bifido. longum* BL03, *Bifido. infantis* subsp. *lactis* B104, *Bifido. breve* BB02, *L. acidophilus* BA05, *L. plantarum* BP06, *L. paracasei* BP07, *L. helveticus* BD08, *Strept. thermophilus* BT01, VSL#3).

В то же время известны некоторые преимущества одних форм над другими. Так, например, капсулы с лиофилизатами бактерий сохраняют наибольшую концентрацию жизнеспособных бактерий к концу срока годности (по сравнению с молочными продуктами), капсулы с кишечнорастворимой оболочкой демонстрируют наибольшую выживаемость штаммов в желудочно-кишечном тракте [14].

Суточная доза

В определении понятия «пробиотики» указано, что они оказывают положительное влияние на организм человека в случае применения в адекватной дозе. Однако большинство современных рекомендаций по пробиотикам не дает четких предписаний относительно суточных доз [1]. Кроме того, не вполне понятно, существует ли зависимость между увеличением суточной дозы пробиотика и оказываемым им клиническим эффектом. Так, например, метаанализ 20 РКИ, посвященный профилактике ААД у детей, показал, что ААД реже развивалась у детей, получавших пробиотики, по сравнению с группой плацебо (8 и 17% соответственно), однако данный эффект не зависел от дозы (доза перорального пробиотика варьировала от $6 \cdot 10^6$ до $3 \cdot 10^{10}$ КОЕ/сут) [15].

В метаанализе J. Goldenberg и соавт., включавшем 22 РКИ и посвященном профилактике ААД у детей, показано, что эффективность пробиотиков увеличивалась при приеме высокой дозы ($5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут) [16]. В целом данные систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о повышении клинической эффективности пробиотиков при увеличении числа КОЕ в препарате ($>10^{10}$ КОЕ), однако данная корреляция характерна только в отношении ААД. В профилактике инфекции *C. difficile*, некротизирующего энтероколита, атопического дерматита, рака толстой кишки, лечения синдрома раздраженной кишки (СРК) повышение дозы пробиотиков не имело клинического значения [2].

В исследованиях по фармакокинетике пробиотиков показана прямая зависимость дозы бактерий, принимаемых перорально, и числа выживших бактерий, обнаруживаемых в кале, однако влияет ли это на клиническую эффективность, неизвестно [17].

Предполагают, что отсутствие связи между эффективностью пробиотика и его дозой обусловлено тем, что в РКИ не используются дозы менее $<10^6$ КОЕ/сут [2]. В целом при применении пробиотиков с лечебной целью рекомендуются дозы не менее $1\text{—}2 \cdot 10^{10}$ КОЕ/сут [2, 17].

Безопасность

Большинство клинических исследований, посвященных изучению безопасности пробиотиков, свидетельствует об отсутствии побочных эффектов от их

применения в популяции в целом. В некоторых исследованиях можно найти указания на умеренный дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие, распирание, тошнота, изменения вкусовых ощущений) [18—20].

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

На сегодняшний день, согласно требованиям ВОЗ, безопасность каждого нового штамма пробиотика должна быть доказана в исследованиях, изучающих его антибиотикорезистентность, токсигенность, гемолитическую и метаболическую активность (например, способность продуцировать D-лактат, деконъюгировать желчные кислоты) [13]. Применение пробиотиков теоретически может привести к следующим побочным эффектам: развитие системных инфекций, активизация потенциально опасных метаболических путей (например, чрезмерный синтез D-лактата), гиперстимуляция иммунной системы с развитием аутоиммунных заболеваний, передача генов патогенным бактериям, например генов антибиотикорезистентности.

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

Столь требовательное отношение к безопасности пробиотических продуктов связано с тем, что на сегодняшний день уже описано 33 случая развития фунгемии, вызванной *Saccharomyces cerevisiae* или *Saccharomyces boulardii*, у пациентов, принимавших *S. boulardii* [21]. Известно как минимум о 8 случаях бактериемии, ассоциированных с приемом пробиотиков, содержащих лактобактерии. Кроме развития системных инфекций, прием пробиотиков может быть потенциально опасен развитием ацидоза в связи с чрезмерным образованием D-лактата бактериальными ферментами. Клетки человека плохо метаболизируют D-лактат, поэтому его активная продукция может приводить к развитию метаболиче-

ского ацидоза, особенно у новорожденных и детей с синдромом короткой кишки, в связи со сниженной экскреторной функцией почек и повышением кишечной проницаемости [22, 23]. Факт влияния пробиотиков на функционирование иммунной системы хозяина заставляет предположить возможность чрезмерной стимуляции иммунного ответа и развития аутоиммунных или воспалительных реакций в ответ на прием пробиотических бактерий. И хотя в клинической практике такие случаи не зафиксированы, опасения на этот счет остаются [24].

Известно, что многие пробиотические штаммы бактерий наделены плазмидами, предопределяющими их резистентность к антибиотикам. Теоретически существует опасность передачи плазмид антибиотикорезистентности от пробиотических бактерий другим микроорганизмам, населяющим кишечник человека. Тем не менее, доказательств развития клинически значимой антибиотикорезистентности на фоне приема пробиотиков пока не получено [25].

Таким образом, несмотря на то, что применение пробиотиков в большинстве случаев не ассоциировано с развитием побочных эффектов, они не рекомендованы пациентам, находящимся в стационаре в тяжелом состоянии (с центральным венозным катетером), больным с иммунодефицитными состояниями, недоношенным новорожденным, больным с синдромом короткой кишки, больным с поражениями клапанного аппарата сердца [21–24].

Применение пробиотиков при некоторых заболеваниях

Антибиотик-ассоциированная диарея

ААД — заболевание, характеризующееся тремя эпизодами жидкого стула или более в течение 2 последовательных дней или более, развившееся в период антибактериальной терапии и вплоть до 4–8 нед после ее отмены [2].

Терапия антибиотиками провоцирует развитие ААД у 5–50% пациентов. Считается, что возникновение диареи связано с нарушением состава кишечного микробиоценоза и его последствиями, такими как изменение спектра продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), нарушение микробного метаболизма углеводов и желчных кислот [11].

Систематический обзор данных 59 РКИ, оценивающих влияние пробиотиков на предотвращение ААД, позволил выделить несколько пробиотических продуктов, эффективность которых при ААД доказана не менее чем в 2 РКИ. Это *S. boulardii* I-745, пробиотик из смеси 3 штаммов лактобактерий (*L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* Lbc80r + *L. rhamnosus* CLR2) и пробиотик на основе штамма *L. casei* DN114001 (см. таблицу). Данные пробиотические продукты в дозе 10^7 – 10^{10} КОЕ/сут оказывали превентивное действие в слу-

чае их приема с 1–2-го дня антибиотикотерапии и далее в течение 1–4 нед после окончания антибиотикотерапии.

Согласно рекомендациям ВГО от 2017 г., применение пробиотиков предотвращает развитие ААД у детей и взрослых, уровень доказательности высокий [13]. Среди бактерий, показавших свою эффективность, ВГО выделяет несколько штаммов *Lactobacillus acidophilus* (CL1285, NCFM), йогурт, содержащий *Lactobacillus casei* DN114, *L. Bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и др. [13].

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь

Примерно в $1/3$ случаев причиной возникновения ААД является инфекция *Clostridium difficile*, при тяжелом течении которой возможно развитие псевдомембранозного колита, токсической мегаколон. Известно, что *C. difficile* может обнаруживаться и в кишечнике здоровых лиц, однако на фоне приема антибиотиков и снижения микробного разнообразия толстой кишки данная бактерия приобретает способность синтезировать крайне агрессивные токсины (А и В), вызывающие воспаление кишечной стенки (вследствие нарушения эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов).

Проблема целесообразности применения пробиотиков в предотвращении *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни изучена в 23 РКИ [2], по результатам некоторых из них сделан вывод об эффективности *S. boulardii* CNCM I-745, *L. casei* DN114001, *L. rhamnosus* GG и пробиотика, состоящего из смеси 3 штаммов *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R и *L. rhamnosus* CLR2 [26–31] (см. таблицу). В то же время более чем в 50% исследований не обнаружена польза от приема пробиотиков, содержащих вышеперечисленные штаммы [2].

Пробиотики часто используются не только для профилактики, но и в схемах лечения инфекции *Clostridium difficile*, как дополнение к антибиотикотерапии (ванкомицин и метронидазол) с целью предотвращения рецидивов заболевания [32]. На сегодняшний день доступны данные двух РКИ (см. таблицу), показывающих, что применение *S. boulardii* I-745 снижает вероятность развития рецидива инфекции. В то же время в двух других исследованиях, включавших в качестве пробиотика штамм *L. rhamnosus* GG, не получены доказательства влияния данного штамма на снижение частоты рецидивов инфекции *Clostridium difficile* [33–36].

Согласно рекомендациям ВГО, целесообразность применения пробиотиков для профилактики инфекции *Clostridium difficile* и ее рецидивов нужда-

ется в дальнейшем изучении, поскольку уровень доказательности большинства из них не внушает доверия [13].

Эрадикационная терапия

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

Кроме того, согласно данным метаанализа, выполненного L. McFarland и соавт. [37], добавление пробиотика, содержащего *S. boulardii* CNCM I-745, в схемы эрадикационной терапии, повышает эффективность эрадикации (ОР=1,11, 95% ДИ 1,07—1,16; $p<0,05$). По данным этой же работы, штаммы *Clostridium butyricum* 588, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* nr, *L. reuteri* 17938 и *L. casei* 114001 не оказывают значительного влияния на успех эрадикации. В другом метаанализе с включением 19 РКИ обнаружено, что пробиотики, содержащие комбинацию штаммов *L. acidophilus* La5 + *B. animalis lactis* Bb12; *L. helveticus* R52 + *L. rhamnosus* R11; *L. acidophilus* nr + *B. longum* nr + *E. faecalis* nr, также повышают частоту успешной эрадикации [38].

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

В Российской Федерации упомянутая выше комбинация 2 штаммов бифидо- и лактобактерий (*L. acidophilus* La5 + *Bifido. lactis* Bb12), доказавшая способность повышать уровень успешной эрадикации по меньшей мере в 3 РКИ, представлена в составе препаратов Пробиолог и Пробиолог форте («Майоли Спиндлер», Франция), содержащих не менее $1 \cdot 10^9$ и $2,5 \cdot 10^9$ КОЕ в 1 капсуле соответственно.

LA-5 (*Lactobacillus acidophilus*) и BB-12® (*Bifido. bacterium*) являются одними из наиболее изученных штаммов лакто- и бифидобактерий в мире, используются в пищевой и медицинской промышленности с 1979 и 1985 г. соответственно, что позволяет не сомневаться в их безопасности, подтвержденной статусами GRAS (FDA, США) и QPS (Европейское агентство по безопасности продуктов питания).

Пробиолог отличается оригинальной технологией производства, позволяющей максимально сохранить жизнеспособность и функциональную активность штаммов.

Штаммы живых бактерий LA-5 и BB-12 заключены в кислотоустойчивую полисахаридную оболочку, которая при попадании в жидкость превращается в нерастворимый гель, устойчивый к действию кислоты. Благодаря этому, доля выживаемости бифидо- и лактобактерий (согласно исследованию *in vitro*) составляет 73%. Пробиолог рекомендуется взрослым и детям старше 7 лет по 1—2 капсулы в день во время еды, запивать водой. Продолжительность приема составляет 10—30 дней.

Диарея путешественников

Согласно данным систематического обзора J. Sniffen и соавт. [2], в профилактике диареи путешественников, которая, по самым приблизительным оценкам, поражает 24—40 млн человек в год, оказались эффективными штаммы *S. boulardii* I-745. Начинать прием пробиотиков необходимо за несколько дней до путешествия, продолжая его во время поездки и в течение 5 дней после возвращения. Рекомендованная доза $2—5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут.

Воспалительные заболевания кишечника

На сегодняшний день опубликовано большое количество результатов исследований, изучавших влияние пробиотиков на течение воспалительных заболеваний кишечника. При поддержании ремиссии у больных язвенным колитом оказался эффективным в комбинации с базисной терапией пробиотик VSL#3 (смесь 8 штаммов: *Bifido. longum* BL03, *Bifido. infantis* subsp. *lactis* BI04, *Bifido. breve* BB02, *L. acidophilus* BA05, *L. plantarum* BP06, *L. paracasei* BP07, *L. helveticus* BD08, *Streptococcus thermophilus* BT01).

Применение пробиотика *S. boulardii* I-745 у больных язвенным колитом с низким и умеренным уровнем активности также способствовало более длительному поддержанию ремиссии. Эффект пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GG и *E. coli* Nissle, при воспалительных заболеваниях кишечника не доказан [2]. Не подтверждена эффективность пробиотиков при болезни Крона [39].

Синдром раздраженной кишки

Данные, опубликованные в систематическом обзоре J. Sniffen и соавт. [2], полученные на основании анализа более 20 РКИ, свидетельствуют о снижении выраженности симптомов и улучшении качества жизни больных с СРК при применении пробиотиков, содержащих штаммы *L. plantarum* 299v и *B. infantis* 35624 (уровень доказательности высокий). Штаммы *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* CNCM I-745, *B. lactis* 173010 и пробиотик VSL#3 не показали однознач-

ной эффективности в облегчении симптомов СРК, в связи с чем целесообразность их назначения при СРК сомнительна [2, 39].

ВГО также подчеркивает возможность применения пробиотиков у больных с СРК с целью снижения выраженности абдоминальной боли, вздутия, распирания, улучшения качества жизни [13]. В качестве штаммов, доказавших эффективность при СРК, ВГО указывает на *Lactobacillus plantarum* 299v, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175, *Enterococcus faecium* NCIMB 30176, а также комбинацию 3 штаммов: *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485 и другие [13].

На российском фармацевтическом рынке лекарство, содержащее вышеупомянутую комбинацию штаммов (*Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485), представлен препаратом Пробиолог СРК («Майоли Спиндлер», Франция), содержащим не менее $3 \cdot 10^9$ КОЕ жизнеспособных бактерий в каждой капсуле. Штаммы, входящие в состав препарата Пробиолог СРК, являются факультативными аэробами/анаэробами, что, с одной стороны, позволяет им сохранять жизнеспособность в составе капсул и не погибнуть в желудке и тонкой кишке, с другой — колонизировать толстую кишку. Кроме того, данные штаммы демонстрируют высокую выживаемость в кислой среде. Так, при сравнении жизнеспособности штамма *L. rhamnosus* GG1 и штаммов, входящих в состав Пробиолога СРК, оказалось, что последние значительно более устойчивы к действию кислой среды с pH 2,3 [40].

При изучении механизмов действия штаммов, входящих в Пробиолог СРК, показана их высокая активность в продукции КЦЖК (главным образом ацетата), ацетилхолина, полифосфатных гранул и других важных метаболитов. В совокупности действие данных метаболитов приводит к уменьшению выраженности микровоспаления в слизистой оболочке кишки, снижает ее проницаемость, повышает продукцию муцина, способствует дифференцировке иммунокомпетентных клеток, угнетает активацию тучных клеток, блокирует синтез эндотоксинов и сероводорода условно-патогенными бактериями *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* [41, 42].

Клиническая эффективность комбинации штаммов, входящих в состав Пробиолога СРК, изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом интервенционном клиническом исследовании. В ходе данного исследования 84 пациента, страдающие СРК с диареей, разделены на три группы, принимавшие в течение 6 нед плацебо, низкую ($3-6 \cdot 10^9$ КОЕ/сут) или высокую ($1-3 \cdot 10^{10}$ КОЕ/сут) дозу пробиотика (комбинация штаммов *Pediococcus acidilactici* CECT 7483,

Lactobacillus plantarum CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485). Результат оценивали через 3 и 6 нед терапии путем заполнения валидизированных опросников для оценки качества жизни при СРК (IBSQoL), индекса висцеральной чувствительности (VSI). На 21-й день исследования у пациентов, принимавших пробиотик в терапевтической дозе ($3-6 \cdot 10^9$ КОЕ/сут), наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Более того, согласно результатам опросника, качество жизни пациентов, принимавших пробиотики, улучшилось в 2 раза по сравнению с принимавшими плацебо. После 6 нед терапии пробиотиками удалось показать, что тревога, связанная с состоянием кишечника, оцениваемая по индексу висцеральной чувствительности, статистически значимо уменьшилась по сравнению с пациентами группы плацебо. Важно, что у больных СРК, принимавших высокую дозу пробиотика ($1-3 \cdot 10^{10}$ КОЕ/сут) за время терапии не зафиксировано побочных эффектов или нежелательных явлений, что может свидетельствовать о безупречном профиле безопасности препарата [43].

Учитывая высокое содержание бактерий в 1 капсуле Пробиолога СРК, а также выживаемость штаммов в кислой среде желудка, препарат достаточно принимать 1 раз в сутки. Для достижения стойкого клинического эффекта при СРК курс лечения Пробиологом СРК должен составлять не менее 3 нед, оптимально — 6 нед.

Острая диарея у детей

Причинами острой диареи у детей могут быть как бактериальные, так и вирусные инфекции. В исследованиях, посвященных изучению эффективности применения пробиотиков для лечения острой диареи у детей, показано, что прием *S. boulardii* способствует сокращению продолжительности диареи по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($-1,1$ дня, $p=0,04$). Применение *S. boulardii* совместно с *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и бифидобактериями показало несколько худшие результаты (-1 день, $p=0,06$) [44]. Метаанализ S. Feizizadeh и соавт. [18], анализировавших данные 22 РКИ, также показал укорочение диарейного периода в среднем на 19,7 ч на фоне приема *S. boulardii*. В другом метаанализе H. Szajewska и соавт. [45] обратили внимание на снижение продолжительности диареи на фоне приема *L. acidophilus* LB (на 21,6 ч).

По данным систематического обзора, выполненного J. Sniffen и соавт. [2] и включавшего данные 61 РКИ, пробиотики на основе *S. boulardii* I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* 17938, *L. acidophilus* LB, *L. casei* DN114001, смесь 4 штаммов *Bac. clausii mix*

(О/С, N/R84, T84, Sin8), а также VSL#3 значительно улучшали результаты лечения острой диареи у детей.

Согласно рекомендациям ВГО, применение пробиотиков при острой диарее безопасно, способствует снижению ее тяжести и продолжительности как минимум на 1 день. Однако данный эффект является штамм-специфичным. Следует отметить, что штаммы, эффективные при диарее у детей и взрослых, различны [13].

Заключение

Таким образом, с позиций доказательной медицины, на сегодняшний день оправдано применение пробиотиков для лечения и профилактики следующих нозологий: антибиотико-ассоциированной диареи у взрослых и детей, диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, острой инфекционной диареи у

детей и взрослых, эрадикационной терапии, язвенного колита, синдрома раздраженной кишки. Выбор пробиотического продукта должен базироваться на нозологии, в связи с этим в его состав должны входить штаммы с доказанной эффективностью при данном заболевании. Следует выбирать оптимальную форму выпуска препарата (лиофилизат, капсулы с кишечнорастворимой оболочкой). Кроме того, необходимо учитывать правильное оформление упаковки, которая обязательно должна содержать информацию о роде, виде, штамме бактерий, входящих в состав пробиотика, адекватной дозировке (оптимально 10^9 – 10^{10} КОЕ).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
2. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0209205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205>
3. Grand View Research. *Nutraceuticals and Functional Foods*. Global Industry Report. September 2016. Accessed October 10, 2019. Available at: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/probiotics-market>
4. Draper K, Ley C, Parsonnet J. A survey of probiotic use practices among patients at a tertiary medical centre. *Beneficial Microbes*. 2017;8(3):345–351. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0148>
5. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Beneficial Microbes*. 2017;8(4):507–519. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0146>
6. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA. Recommendations for Probiotic Use — 2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(Suppl 1):S69–S73. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000420>
7. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Paediatric Drugs*. 2015;17(3):199–216. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0124-6>
8. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(Suppl 1):S37–S45. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000349>
9. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, van Goudoever JB, Weizman Z; ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(3):495–506. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001081>
10. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. 2018;45:125–134.e11. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.024>
11. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13–50.
12. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13–50. (In Russ.).
12. *Микробиота*. Под ред. Никонова Е.Л., Поповой Е.Л. М.: Издательство Медиа Сфера; 2019.
13. *Probiotics and prebiotics*. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2017. Accessed October 10, 2019. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>
14. Millette M, Nguyen A, Amine KM, Lacroix M. Gastrointestinal survival of bacteria in commercial probiotic products. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. 2013;8(4):149–156.
15. McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infections with Probiotics: a meta-analysis. *World Journal of Meta-Analysis*. 2013;1(3):102–120. <https://doi.org/10.13105/wjma.v1.i3.102>
16. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858>
17. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Beneficial Microbes*. 2017;8(2):143–151. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0140>
18. Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics*. 2014;134:e176–e191. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3950>

19. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiofilus in patients with radiation-induced diarrhoea. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;13:391-396. <https://doi.org/10.1097/00042737-200104000-00015>
20. Sanders ME, Klaenhammer TR, Ouwehand AC, Pot B, Johansen E, Heimbach JT, Marco ML, Tienilä J, Ross RP, Franz C, Pagé N, Pridmore RD, Leyer G, Salminen S, Charbonneau D, Call E, Lenoir-Wijnkoop I. Effects of genetic, processing, or product formulation changes on efficacy and safety of probiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1309:1-18. <https://doi.org/10.1111/nyas.12363>
21. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(Suppl 2):S129-S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
22. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-Aguilar G, Vaughan E. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1:164-185. <https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.12127>
23. Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clinical and Experimental Allergy*. 2003;33:1634-1640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2003.01835.x>
24. Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E, Simonsen GS, Stoen R, Klingenberg C. Bifidobacterium longum Subspecies infantis Bacteremia in 3 Extremely Preterm Infants Receiving Probiotics. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(9):1664-1666. <https://doi.org/10.3201/eid2209.160033>
25. Klein G, Hallmann C, Casas IA, Abad J, Louwers J, Reuter G. Exclusion of vanA, vanB and vanC type glycopeptide resistance in strains of Lactobacillus reuteri and Lactobacillus rhamnosus used as probiotics by polymerase chain reaction and hybridization methods. *Journal of Applied Microbiology*. 2000;89:815-824. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.01187.x>
26. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, Low DE, Goldstein EJ. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(11):e786-792. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005>
27. McFarland LV. An observation on inappropriate probiotic subgroup classifications in the meta-analysis by Lau and Chamberlain. *International Journal of General Medicine*. 2016;9:333-336. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S119970>
28. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-Response Efficacy of a Proprietary Probiotic Formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile-Associated Diarrhea Prophylaxis in Adult Patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(7):1636-1641. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.11>
29. Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJC. A decade of experience in primary prevention of C. difficile infection at a community hospital using the probiotic combination L. acidophilus CL1285, L. casei LBC80R and L. rhamnosus CLR2 (BioK+). *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 2): S144-S147. <https://doi.org/10.1093/cid/civ178>
30. McFarland LV, Ship N, Auclair J, Millette M. Primary prevention of Clostridium difficile infections with a specific probiotic combining Lactobacillus acidophilus, L. casei, and L. rhamnosus strains: assessing the evidence. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(4):443-452. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.04.017>
31. Trick WE, Sokalski SJ, Johnson S, Bunnell KL, Levato J, Ray MJ, Weinstein RA. Effectiveness of Probiotic for Primary Prevention of Clostridium difficile Infection: A Single-Center Before-and-After Quality Improvement Intervention at a Tertiary-Care Medical Center. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2018;39(7):765-770. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.76>
32. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of Clostridium difficile Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(Suppl 2):S66-S71. <https://doi.org/10.1093/cid/civ140>
33. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *Journal of the American Medical Association*. 1994;271(24):1913-1918.
34. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: the use of high dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(4):1012-1017. <https://doi.org/10.1086/318130>
35. Pochapin M. The effect of probiotics on Clostridium difficile diarrhea. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(S1):S11-S13.
36. Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent Clostridium difficile disease. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54:905-906. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46096-0>
37. McFarland LV, Malfetherneier P, Huang Y, Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of Helicobacter pylori and prevention of adverse events. *World Journal of Metaanalysis*. 2015;3(2):97-117. <https://doi.org/10.13105/wjma.v3.i2.97>
38. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfetherneier P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. *United European Journal of Gastroenterology*. 2016;4(4):546-561. <https://doi.org/10.1177/2050640615617358>
39. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing metaanalyses. *Gut Microbes*. 2017;8(6):521-543. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1345414>
40. Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, Møller PL, Michaelsen KF, Paerregaard A, Sandström B, Tvede M, Jakobsen M. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Applied and Environmental Microbiology*. 1999;65(11):4949-4956.
41. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
42. Segawa S, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Kobayashi N, Shigyo T, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin-p38 MAPK pathway. *PLoS One*. 2011;6(8):e23278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023278>
43. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(26):8709-8716. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709>
44. Grandy G, Medina M, Soria R, Tera'n CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:253. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-253>
45. Szajewska H, Ruszczyński M, Kolaček S. Meta-analysis shows limited evidence for using Lactobacillus acidophilus LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatrica*. 2014;103(3):249-255. <https://doi.org/10.1111/apa.12487>

Поступила 09.10.19

Received 09.10.19

Принята к печати 20.10.19

Accepted 20.10.19