

DOI: 10.36488/cmac.2019.2.100-118

Обзор

Современные представления об эффективности и практические подходы к применению пробиотиков в клинической практике: фокус на *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12

Стецюк О.У., Андреева И.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: пробиотики, пробиотические микроорганизмы, лактобактерии, бифидобактерии, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, практические рекомендации.

В последние 20 лет во всем мире наблюдается повышенный интерес к профилактическому и терапевтическому применению пробиотиков при различных патологических состояниях, однако объем доказательной базы для различных пробиотических микроорганизмов неодинаков. В этом обзоре представлены данные по эффективности двух наиболее хорошо изученных штаммов пробиотиков с установленными положительными эффектами на здоровье человека, а именно *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Суммированы имеющиеся доказательства эффективности применения пробиотиков для лечения острой диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и нозокомиальных инфекций, применения в качестве дополнительной терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Определено место пробиотиков в профилактике инфекций дыхательных путей у детей, рассмотрено лечебное и профилактическое использование пробиотиков при atopическом дерматите и других заболеваниях, приведены практические рекомендации международных обществ по применению пробиотиков. Особое внимание уделено подходам к дозированию и вопросам безопасности использования *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 в клинической практике, в том числе у уязвимых категорий пациентов.

Review

The evidence base and practical approaches to probiotic use in clinical practice: a focus on *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb-12

Stetsiouk O.U., Andreeva I.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: probiotics, probiotic microorganisms, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, practice guidelines.

Over the last 20 years, there is an ever-increasing interest in the use of probiotics for the variety of health problems worldwide. However, the evidence base for various probiotic microorganisms differs significantly. This review provides data on the efficacy of the two best-studied probiotic strains with established positive effects on human health, namely *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb-12. The efficacy of probiotics for the treatment of acute diarrhea, prevention of antibiotic-associated diarrhea and nosocomial infections, as adjuvant therapy in *H. pylori*-associated diseases was proven in numerous clinical studies. The evidence of positive effects of probiotics on the prevention of respiratory tract infections in children, in patients with atopic dermatitis and other medical conditions is also discussed. The practical guidelines of the international societies on the use of probiotics are reviewed. A particular attention is paid to dosing and safety issues in the use of *L. rhamnosus* GG and *B. lactis* Bb-12 in clinical practice, including vulnerable patient categories.

Согласно определению Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (FAO) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которое было сформулировано почти 20 лет назад, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье [1].

Пристальное внимание мирового медицинского сообщества к пробиотикам возникло с конца XX века, когда

начали появляться первые результаты хорошо организованных с точки зрения доказательной медицины контролируемых клинических исследований. На сегодняшний день количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) пробиотиков в различных областях медицины насчитывает уже десятки тысяч, выполнены метаанализы, подтвердившие профилактический и/или лечебный эффект определенных пробиотических штаммов или комбинаций нескольких пробиотиков [2]. Столь

Стецюк О.У., Андреева И.В.

весомая доказательная база позволила международным медицинским сообществам рассмотреть возможность включения пробиотиков в практические рекомендации по профилактике и терапии различных состояний.

Основные пробиотики – это бифидобактерии и лактобактерии, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека [3]. В данном обзоре мы постараемся осветить имеющуюся доказательную базу применения пробиотиков и подробнее остановимся на двух микроорганизмах – *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (ATCC 25527), которые являются одними из наиболее изученных и широко применяемых пробиотических штаммов с установленными положительными эффектами [4].

L. rhamnosus относится к роду *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). Штамм *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (синонимы – *Lactobacillus* GG и LGG®) был выделен из образцов стула здорового взрослого в 1983 г. и запатентован в 1985 г. Sherwood Gorbach и Barry Goldin (аббревиатура «GG» в наименовании штамма взята от первых букв их фамилий) [5]. В патенте и последующих публикациях Gorbach и Goldin отмечают, что данный штамм лактобактерий расценивается как пробиотик, поскольку он устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ; обладает хорошими ростовыми свойствами и высокой способностью к адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника; продуцирует молочную кислоту [6, 7, 8].

B. lactis относится к виду *Bifidobacterium animalis*, который входит в состав рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида *B. lactis* – *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. *B. lactis* содержится в естественной биопленке кишечника здоровых людей и обеспечивает колонизационную резистентность (т.е. устойчивость к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами) [9]. Наиболее известным пробиотическим штаммом является *Bifidobacterium animalis lactis* Bb-12 ATCC 25527.

Важно отметить, что конкретное профилактическое и/или лечебное действие может быть приписано только определенному пробиотическому штамму, доказательства эффективности применения которого были получены в адекватных клинических исследованиях, и данные свойства не должны переноситься на другие штаммы этого же вида, поскольку эффекты пробиотиков являются штаммоспецифическими [2]. Так, если говорить о *L. rhamnosus*, то в настоящее время уже известно более 100 штаммов этого микроорганизма [10]. При изучении геномов этих штаммов оказалось, что все они были сопоставимы с эталонным геномом *L. rhamnosus* GG, однако фенотипически изучаемые изоляты характеризовались широким спектром метаболических, антагонистических, сигнальных и функциональных свойств, отличающихся от *L. rhamnosus* GG [10]. Из других штаммов *L. rhamnosus* также известны т.н. «вагинальные» пробиотики *L. rhamnosus* GR-1 и DSM 14870, изучавшиеся при урогенитальных инфекциях у женщин, и штамм *L. rhamnosus* LC705, выделенный из молочных продуктов [11, 12]. Ключевым отличием *L. rhamnosus* GR-1 и LC705

от LGG является отсутствие локуса *spaCBA*, необходимого для пилипосредованной адгезии пробиотика к кишечному эпителию. В то же время штамм *L. rhamnosus* GR-1 лучше метаболизирует лактозу и мальтозу и лучше выдерживает окислительный стресс, что имеет значение во влагалище [11]. На текущий момент именно по штамму *L. rhamnosus* GG представлена самая большая доказательная база: он изучался в более чем 800 клинических исследованиях.

Положительные эффекты пробиотических микроорганизмов на здоровье человека реализуются благодаря трем основным механизмам действия [13, 14]:

1. Определенные пробиотические штаммы могут напрямую вытеснять или ингибировать рост патогенных микроорганизмов либо путем непосредственного действия, либо через влияние на микроорганизмы-комменсалы микробиоты человека [13, 15].
2. Некоторые пробиотики обладают способностью усиливать барьерную функцию эпителия путем модуляции сигнальных механизмов, таких как каскады, зависящие от ядерного транскрипционного фактора κB (NF- κB), протеинкиназы Akt, митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), что приводит к усилению секреции слизи [16] или повышению функционирования плотных контактов, представляющих собой запирающие межклеточные контакты, задействованные в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию, поляризацию и дифференцировку эпителиальных клеток [17].
3. Большинство пробиотических микроорганизмов могут также модулировать иммунные ответы организма человека, оказывая специфические для определенного штамма местные и системные эффекты [18]. Предполагается, что многие взаимодействия между пробиотическими бактериями и эпителиальными и иммунными клетками кишечника осуществляются через молекулярные структуры, известные как микроорганизм-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs), которые могут быть распознаны специфическими паттерн-распознающими рецепторами (PRR), такими как трансмембранные toll-подобные рецепторы (TLR).

Эффективность использования *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 при различных нозологических формах продемонстрирована в целом ряде РКИ и метаанализов.

Острая диарея

За последние десятилетия отмечается повсеместный рост и распространение устойчивости возбудителей кишечных инфекций к антимикробным препаратам. В связи с этим появляется особый интерес к методам лечения инфекционных диарей без применения антибиотиков.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении острой диареи является использование пробиотиков, которые колонизируют стенку кишечника и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а

также конкурируют за рецепторы слизистой, уменьшая тем самым адгезию и рост энтеротоксигенных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов.

Положительные эффекты лактобактерий и бифидобактерий при острой диарее обусловлены их способностью секретировать вещества, обладающие антибактериальными свойствами, снижать кислотность кишечного содержимого, позволяя полезным бактериям размножаться на поверхности слизистой и проявлять иммуномодулирующий эффект, уменьшая выраженность воспаления в стенке кишечника [19].

Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в 2000 г. было проведено и опубликовано одно из первых двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по применению *L. rhamnosus* GG в лечении среднетяжелой и тяжелой острой диареи с участием 287 детей в возрасте от 1 до 36 месяцев из 10 стран [20]. Пациенты, получавшие стандартное лечение диареи (регидратационную терапию), были рандомизированы на прием *L. rhamnosus* GG или плацебо. На фоне применения LGG отмечалось статистически достоверное сокращение длительности диареи в группе лактобактерий в среднем на 14 ч. ($p = 0,03$), а у детей с ротавирусной диареей – на 20 ч. ($p < 0,008$). Диарея продолжалась более 7 дней у 2,7% пациентов, получавших LGG, и у 10,7% детей в группе плацебо ($p < 0,01$). Кроме того, на фоне применения лактобактерий одновременно с оральной регидратационной терапией значительно сокращались сроки пребывания в стационаре по сравнению с использованием только оральной регидратации [20].

Аналогичное РКИ у 137 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с острой диареей было проведено в

России (Петрозаводск). Как оказалось, использование *L. rhamnosus* GG достоверно сокращает продолжительность заболевания на 1 сутки у пациентов с ротавирусной диареей [21].

Еще в одном РКИ применение *L. rhamnosus* GG наряду с оральной регидратацией у пациентов с водянистой диареей снижало вероятность персистирования заболевания на 2-е сутки лечения (31% в группе пробиотика и 75% в группе плацебо, $p < 0,01$) и уменьшало количество эпизодов рвоты [22].

В 2014 г. было проведено крупное ($n = 2000$) открытое, рандомизированное, контролируемое исследование у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с водянистой диареей. Пациенты исследуемой группы получали *L. rhamnosus* GG в дозе 10^9 КОЕ/сутки в течение 5 дней дополнительно к стандартному рекомендованному ВОЗ лечению диареи, а дети контрольной группы получали только стандартную терапию. Средняя длительность диареи была достоверно меньше в группе, получавшей пробиотик LGG (60 ч. vs 78 ч., $p < 0,001$). Также в группе, получавшей *L. rhamnosus* GG, отмечалось более быстрое улучшение консистенции стула по сравнению с контрольной группой (36 ч. vs 42 ч., $p < 0,001$) [23].

Можно было бы продолжать приводить данные РКИ по оценке эффективности пробиотиков в лечении острой диареи, однако их количество уже превышает 100, и рассмотреть результаты даже самых значимых работ в одной публикации не представляется возможным.

В настоящее время имеется несколько метаанализов, подтверждающих высокую эффективность *L. rhamnosus* GG в лечении острой диареи (Таблица 1).

Таким образом, на сегодняшний день в нескольких метаанализах подтверждены положительные эффекты

Таблица 1. Некоторые метаанализы применения пробиотиков при острой диарее

Автор, год	Количество включенных исследований	Используемый(е) пробиотик(и)	Основные результаты
Huang, 2002 [24]	18 РКИ	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>B. infantis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>S. thermophilus</i>	Уменьшение длительности диареи на 0,8 дня
Van Niel, 2002 [25]	9 РКИ	<i>Lactobacillus</i> spp.	Уменьшение количества дефекаций на 1,6/сутки к 2-му дню лечения; уменьшение длительности диареи на 0,7 дня
Allen, 2010 [26]	63 РКИ	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>S. boulardii</i> , <i>Enterococcus</i> spp., (продуцирующие молочную кислоту)	Уменьшение длительности диареи на 24,8 ч.; уменьшение риска сохранения диареи в течение ≥ 4 дней; уменьшение частоты стула на 2-е сутки
Szajewska, 2013 [27]	15 РКИ	<i>L. rhamnosus</i> GG	Уменьшение длительности диареи на 1,05 дня
Guarino, 2015 [28]	12 РКИ	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i>	Уменьшение длительности диареи на 1 день
Ahmadi, 2015 [29]	14 РКИ	<i>Lactobacillus</i> spp.	Уменьшение длительности ротавирусной диареи (стандартизированное среднее различие в сравнении с плацебо – 0,41)
Szajewska, 2019 [30]	18 РКИ	<i>L. rhamnosus</i> GG	Уменьшение длительности диареи на 0,85 дня, сокращение длительности госпитализации

пробиотиков в целом и штамма *L. rhamnosus* GG в частности в лечении острой диареи, что позволяет рекомендовать использование определенных пробиотических штаммов дополнительно к регидратационной терапии в лечении данной нозологической формы.

Так, Международное руководство по пробиотикам и пребиотикам, опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в 2012 г., подтвердило целесообразность применения пробиотиков, а именно *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN 114 001 и *S. boulardii*, при лечении острой диареи у детей [31]. Практические рекомендации WGO по лечению и профилактике острой диареи у детей и взрослых (2013 г.) также рекомендуют использовать указанные выше 4 пробиотических штамма для уменьшения тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей [32].

В 2014 г. точка зрения о целесообразности применения пробиотиков для лечения острой диареи нашла отражение в позиции по пробиотикам и пребиотикам рабочей группы ESPGHAN и Европейского общества детских инфекционных заболеваний (ESPID) [33]. В данном документе указано, что применение пробиотиков в дополнение к оральной регидратационной терапии эффективно в сокращении длительности и выраженности симптомов остро гастроэнтерита у детей. В перечень пробиотиков с положительными рекомендациями для использования в лечении детей с острым гастроэнтеритом в качестве дополнения к регидратации включены *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *L. reuteri* DSM 17938 и *L. acidophilus* LB [33].

В предложенных в 2017 г. рекомендациях по применению пробиотиков при желудочно-кишечных расстройствах у детей Азиатско-Тихоокеанского региона указано, что применение *L. rhamnosus* GG наряду с регидратацией рекомендовано к использованию у детей с острым гастроэнтеритом [34].

В практических рекомендациях WGO по пробиотикам и пребиотикам (2017 г.) было сформулировано несколько принципов, касающихся применения пробиотиков при острой диарее [35]:

1. Применение пробиотиков наиболее целесообразно при вирусной этиологии диареи (в первую очередь, при ротавирусной диарее), в то время как при инвазивных бактериальных диареях пробиотики менее эффективны.
2. Применение пробиотиков способствует уменьшению длительности диареи у детей приблизительно на 1 сутки.
3. Пробиотики уменьшают частоту и количество жидкого стула.
4. Применение пробиотиков способствует уменьшению риска распространения ротавируса в популяции, в т.ч. профилактике распространения нозокомиальной ротавирусной инфекции.

Профилактика нозокомиальных инфекций

Помимо лечебного эффекта при острой диарее эффективность использования *L. rhamnosus* GG изучалась и для профилактики нозокомиальной диареи и ротавирусного гастроэнтерита – наиболее частой формы нозо-

комиальной диареи у детей. Так, в РКИ, проведенном у детей в возрасте от 1 до 36 месяцев, госпитализированных в стационар (показанием к госпитализации диарея не являлась), профилактическое назначение *L. rhamnosus* GG в сравнении с плацебо оказалось эффективно в предотвращении развития нозокомиальной диареи (частота нозокомиальной диареи составила 6,7% в группе лактобактерий и 33% в группе плацебо, относительный риск (ОР) = 0,2) и ротавирусного гастроэнтерита (2,2% vs 16,7%, ОР = 0,13), а показатель NNT (количество пациентов, которое надо пролечить для предотвращения одного исхода, в данной ситуации – одного случая нозокомиальной диареи) составил 4 [36].

В 2010 г. в журнале *Pediatrics* были опубликованы результаты крупного рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Хорватии и посвященного изучению эффективности *L. rhamnosus* GG в профилактике нозокомиальных инфекций ЖКТ и дыхательной системы у 742 госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 лет [37]. В группе использования *L. rhamnosus* GG ($n = 376$) отмечалось достоверное снижение риска (ОР = 0,4) нозокомиальных инфекций ЖКТ по сравнению с группой плацебо ($n = 366$) [37].

Опубликованные в 2016 г. результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, выполненного на базе детского отделения в Италии, в которое было включено 90 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, продемонстрировали, что применение *L. rhamnosus* GG (6×10^9 КОЕ/сут) с витаминами В и С и цинком при назначении с первого дня госпитализации в течение 15 дней эффективно предотвращает нозокомиальные инфекции ЖКТ и дыхательной системы по сравнению с плацебо [38]. Так, частота развития нозокомиальной инфекции составила 9% в группе пробиотиков и 33% в группе плацебо ($p = 0,016$), частота диареи – 4% и 24% соответственно ($p = 0,007$). Длительность госпитализации оказалась достоверно меньше в группе *L. rhamnosus* GG по сравнению с плацебо (3,9 дней vs 4,9 дней; $p = 0,003$). За 3-месячный период последующего наблюдения как минимум один эпизод инфекционного заболевания был зарегистрирован у 24,4% детей в группе LGG по сравнению с 48,9% в группе плацебо ($p = 0,016$) [38].

Таким образом, результаты РКИ свидетельствуют о том, что назначение *L. rhamnosus* GG в будущем может стать эффективным методом профилактики нозокомиальных инфекций (в первую очередь инфекций ЖКТ) в детских стационарах.

Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи

Применение антибиотиков нередко сопровождается качественными и количественными изменениями микробиоты кишечника, что может быть причиной осложнений, наиболее серьезным из которых является развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. ААД может протекать в различных формах – от нетяжелой саморазрешающейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита [39]. По разным данным, частота развития ААД в зависимости от профиля, класса используемых

Таблица 2. Метаанализы применения пробиотиков для профилактики ААД

Автор, год	Используемые пробиотики	Категории пациентов	Основные результаты
D'Souza, 2002 [41]	<i>S. boulardii</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>E. faecium</i>	Взрослые и дети	Снижение риска ААД на 63% (ОР = 0,37)
Cremonini, 2002 [42]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp.	Взрослые и дети в возрасте 2 недель и старше	Снижение риска ААД на 61% (ОР = 0,39)
Johnston, 2006 [43]	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. sporogens</i> , <i>B. infantis</i> , <i>S. boulardii</i>	Дети в возрасте от 2 недель до 12 лет	Снижение риска ААД на 71% (ОР = 0,29) при использовании <i>L. rhamnosus</i> GG
Szajewska, 2006 [44]	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> +, <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> +, <i>L. bulgaricus</i>	Дети	Снижение риска ААД на 56% (ОР = 0,44)
Johnston, 2011 [45]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>S. boulardii</i>	Дети в возрасте от 0 до 18 лет	Снижение риска ААД на 51% (ОР = 0,49)
Hempel, 2012 [46]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacillus coagulans</i>	Взрослые и дети	Снижение риска ААД на 66% (ОР = 0,34)
Goldenberg, 2013 [47]	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Взрослые и дети	Снижение риска инфекции, вызванной <i>C. difficile</i> , на 64% (ОР = 0,36); снижение риска возникновения НЛР на фоне антибактериальной терапии на 20% (ОР = 0,80)
McFarland, 2015 [48]	16 различных штаммов пробиотиков (<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp. и др.)	Дети	Снижение риска ААД на 47% (ОР = 0,43) и <i>C. difficile</i> -ассоциированной диареи на 66% (ОР = 0,34)
Goldenberg, 2015 [49]	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Дети	Снижение риска ААД на 54% (ОР = 0,46)
Szajewska, 2015 [50]	<i>L. rhamnosus</i> GG	Дети	Снижение риска ААД 51% (ОР = 0,49)
Jafarnejad, 2016 [51]	Различные штаммы	Взрослые и пожилые пациенты	Снижение риска ААД на 53% у взрослых пациентов (ОР = 0,47), но не у пожилых лиц (ОР = 0,94)
Goldenberg, 2017 [52]	Различные штаммы	Взрослые и дети	Снижение риска ААД на 60% (ОР = 0,4)
Shen, 2017 [53]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Госпитализированные взрослые пациенты	Снижение риска ААД на 58% (объединенный ОР = 0,42)

Автор, год	Используемые пробиотики	Категории пациентов	Основные результаты
Blaabjerg, 2017 [54]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Амбулаторные пациенты	Снижение риска ААД на 51% (объединенный ОР = 0,49)
Guo, 2019 [55]	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Дети	Снижение риска ААД на 55% (ОР = 0,45)

препаратов и предрасполагающих факторов может варьировать в диапазоне от 3% до 29%. Следует отметить высокую частоту развития ААД у госпитализированных пациентов, которая может достигать 60% [40]. Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД является вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния.

Механизм действия лактобактерий для профилактики диареи заключается в стимуляции местного иммунитета слизистой кишечника (синтез IgA и IgG, высвобождение интерферона), выработке соединений, обладающих антимикробной активностью, и препятствии адгезии энтеропатогенов к эпителиальным клеткам [41].

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД была продемонстрирована в серии метаанализов (Таблица 2). Согласно полученным результатам, наиболее перспективными пробиотиками, продемонстрировавшими свою эффективность в профилактике ААД у детей, являются *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*.

В 2012 г. Международным руководством по пробиотикам и пребиотикам было рекомендовано использование пробиотических микроорганизмов на фоне антибактериальной терапии у взрослых и детей для профилактики ААД [31].

В 2016 г. рабочей группой ESPGHAN в практических рекомендациях по профилактике ААД в случае наличия у пациента факторов риска развития ААД (класс используемых антимикробных препаратов, длительность лечения, возраст, необходимость госпитализации, предшествующий эпизод ААД) указана необходимость использования пробиотиков, в частности *L. rhamnosus* (умеренный уровень доказательности, рекомендации к использованию) или *S. boulardii* (умеренный уровень доказательности, рекомендации к использованию). Другие пробиотические штаммы недостаточно хорошо изучены, и в настоящее время убедительные доказательства их эффективности в профилактике ААД отсутствуют [56].

Согласно практическим рекомендациям WGO по пробиотикам и пребиотикам (2017 г.), в настоящее время имеются убедительные доказательства эффектив-

ности пробиотиков для профилактики ААД на фоне антибактериальной терапии у детей и взрослых [35].

В опубликованном в 2017 г. регрессионном мета-анализе установлен очень важный аспект: применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше от момента применения первой дозы антибиотика [53]. Отмечено снижение профилактической эффективности пробиотиков с каждым днем задержки назначения пробиотиков на фоне применения антибиотиков ($p = 0,04$). Применение пробиотиков в первые 2 суток от начала антибактериальной терапии приводит к более значимому снижению риска инфекции, вызванной *C. difficile* (ОР = 0,32), чем при более позднем назначении (ОР = 0,70, $p = 0,02$) [53].

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что до 50% жителей развитых стран и до 90% людей, проживающих в развивающихся странах, инфицированы *H. pylori* [57]. На сегодняшний день не только доказана роль *H. pylori* в патологии ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка и МALT-лимфома), но и установлено его возможное участие в развитии сердечно-сосудистых, аллергических заболеваний, сахарного диабета и его осложнений, болезней крови и т.д. [58].

Трехкомпонентная эрадикационная терапия, включающая в себя ингибитор протонной помпы и два антибактериальных препарата, широко используется во всем мире для лечения состояний, ассоциированных с *H. pylori*, однако в связи с ростом антибиотикорезистентности отмечается снижение эффективности данной схемы терапии. Также нельзя не отметить довольно высокую частоту нежелательных явлений (НЯ), сопровождающих тройную терапию (до 30–40%) [58]. В связи с этим в настоящее время идет поиск методов повышения эффективности и безопасности эрадикационной терапии *H. pylori*.

Первые публикации, посвященные эффективности пробиотиков в снижении частоты НЯ на фоне эради-

кационной терапии, появились в начале 2000-х гг. По данным пилотного исследования, в котором 120 пациентов с хеликобактерной инфекцией были рандомизированы для получения стандартной 3-компонентной терапии (1 неделя) + *L. rhamnosus* GG (2 недели) или только эрадикационной терапии, частота НЯ со стороны ЖКТ (вздутие живота, диарея и нарушения вкуса) достоверно уменьшалась при использовании *L. rhamnosus* GG (ОР = 0,4; ОР = 0,3 и ОР = 0,3 соответственно). При проведении общей оценки переносимости лечения пациентами с использованием опросников оказалось, что эрадикационная терапия с дополнительным применением LGG переносится достоверно лучше [59].

В последнее десятилетие опубликованы несколько метаанализов, продемонстрировавших положительный эффект от добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori*.

В 2007 г. был опубликован метаанализ (1671 пациент), в котором оценивалась эффективность добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori*. Объединенный показатель эффективности эрадикации составил 83,6% среди пациентов, получавших дополнительно пробиотики, и 74,8% среди пациентов, которым назначались стандартные режимы эрадикации (схемы, включающие два антибактериальных препарата, как правило, амоксициллин и кларитромицин, и ингибитор протонной помпы). Следует отметить, что частота НЯ (особенно диареи) была достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 39%), а вероятность возникновения нежелательных эффектов эрадикационной терапии на фоне дополнительного назначения пробиотиков снизилась на 56% (ОР возникновения НЛР = 0,44) [60].

Еще один метаанализ, посвященный оценке влияния добавления лактобактерий в стандартные режимы эрадикации *H. pylori* на частоту эрадикации и частоту развития НЯ на фоне антихеликобактерного лечения, был опубликован в 2010 г. [61]. В метаанализ было включено 8 рандомизированных исследований (1372 пациента). При проведении анализа у всех пациентов, подлежащих лечению, объединенная частота эрадикации *H. pylori* составила 82,3% и 76,9% в группе применения лактобактерий и плацебо соответственно, а отношение шансов (ОШ) составило 1,78. Общая частота НЯ составила 30,8% на фоне добавления пробиотиков к эрадикационной терапии и 42,2% при использовании плацебо, при этом ОШ было равно 0,49. На фоне применения лактобактерий наблюдалась меньшая частота развития диареи, вздутия живота и нарушений вкуса [61].

В метаанализ, выполненный Wang и соавт. (2013 г.), было включено 10 исследований (1469 пациентов; 9 исследований у взрослых, 1 исследование у детей) [62]. В анализ включались исследования, в которых сравнивалась эффективность стандартной терапии (ингибитор протонной помпы, 2 антибиотика и плацебо) и стандартная терапия с добавлением лактобактерий или бифидобактерий. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших пробиотики, была достоверно выше (83%) по сравнению со стандартным лечением (68%). Кроме того, использование пробиотиков позволило уменьшить частоту НЯ в 2 раза (15% vs 31%, ОШ = 0,305) [62].

По данным метаанализа, включавшего 9 исследований, добавление лактобактерий к тройной или последовательной терапии позволяло повысить частоту эрадикации *H. pylori* на 10% (с 68,5% до 78,2%) [63].

Представляют интерес результаты метаанализа 7 исследований с участием 508 детей (2014 г.) [64]. В этих исследованиях сравнивалась эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы эрадикации с пробиотиками (лактобактерии, бифидобактерии, *S. thermophilus* или *S. boulardii*) и без них. У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации составляла 78,1%, а частота НЯ – 21,7%. В группе детей, получавших стандартную терапию без пробиотиков, эрадикация *H. pylori* была достигнута в 66,7% случаев, а частота НЯ составила более 40% [64].

В крупном метаанализе (45 РКИ, 6997 пациентов) было показано, что добавление пробиотиков способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* с 72,1% до 82,3% [65]. Кроме того, в группе пациентов, получавших пробиотики, была ниже частота НЯ (21,4%) по сравнению со стандартной терапией без пробиотиков (36,3%) (ОР = 0,59, $p < 0,001$). Также было установлено, что дополнительное использование пробиотиков практически не влияло на приверженность пациентов лечению (ОР = 0,98, $p = 0,889$) [65].

В метаанализе, опубликованном в 2015 г. Gong Y. и соавт. (23 РКИ, 3900 пациентов), было показано, что тройная терапия в сочетании с пробиотиками позволяла добиться эрадикации *H. pylori* в 80,7% случаев, в то время как эффективность тройной терапии без пробиотика составляла 72,3% (ОШ = 0,58) [58]. Пробиотики уменьшали частоту развития тошноты (7% vs 11,9%), диареи (6,3% vs 14,7%), болей в эпигастрии (8,9% vs 11,7%), рвоты (2,5% vs 7,2%) и кожной сыпи (3,8% vs 11,5%) [58].

В 2019 г. был опубликован метаанализ, посвященный эффективности добавления лактобактерий к трехкомпонентной эрадикационной терапии у детей. В метаанализ были включены 5 исследований (484 пациента). Объединенный ОР эрадикации в группе применения лактобактерий составил 1,19. При проведении подгруппового анализа оказалось, что при применении больших доз лактобактерий объединенный ОР эрадикации составил 1,36 vs 1,08 при применении малых доз. Также на частоту эрадикации влияла длительность использования пробиотиков – объединенный ОР = 1,24 при длительном применении и 1,17 при коротких курсах. Также было установлено, что использование *Lactobacillus* spp. статистически значимо сокращает частоту развития диареи (ОР = 0,30) [68].

В Таблице 3 представлены результаты метаанализов, посвященных эффективности пробиотиков в эрадикационной терапии *H. pylori*.

Таким образом, в более чем 10 метаанализах было установлено, что использование пробиотиков в качестве дополнительной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* приводит к повышению эффективности лечения и уменьшению частоты НЯ эрадикационной терапии [60–69].

Положительные эффекты пробиотиков при лечении инфекций, ассоциированных с *H. pylori*, были отмечены

Таблица 3. Метаанализы применения пробиотиков для эрадикации *H. pylori*

Автор, год	Используемые пробиотики	Основные результаты
Tong, 2007 [60]	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>C. butyricum</i>	Частота эрадикации в группе пробиотиков – 83,6%, в группе стандартной эрадикационной терапии – 74,8% (ОР = 1,84); частота НЯ достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 38,5%, ОР = 0,44)
Zou, 2009 [61]	<i>Lactobacillus</i> spp.	Увеличение вероятности эрадикации в группе пробиотиков (ОР = 1,78) и уменьшение риска развития НЯ (диареи ОР = 0,23, метеоризма ОР = 0,41 и нарушений вкуса ОР = 0,23)
Wang, 2013 [62]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp.	В группе пробиотиков частота эрадикации была выше на 14,8% (ОР = 2,1 – ИТТ-анализ, ОР = 2,3 – РР-анализ), а частота НЯ меньше на 15,6% по сравнению с контрольной группой (ОР = 0,305)
Zheng, 2013 [62]	<i>Lactobacillus</i> spp.	Применение пробиотиков сопровождалось увеличением частоты эрадикации на 10% (ОР = 1,14)
Li, 2014 [64]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. thermophilus</i> , <i>S. boulardii</i>	Улучшение эрадикации (ОР = 1,96 – ИТТ-анализ, ОР = 2,25 – РР-анализ), снижение частоты НЯ (ОР = 0,32)
Zhang, 2015 [65]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.	В группе пациентов, получавших пробиотики, частота эрадикации составила 82,3% в сравнении с 72,1% в контрольной группе, частота НЯ – 21,44% и 36,27% соответственно (ОР = 0,59)
Gong, 2015 [58]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. faecium</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>B. subtilis</i>	Добавление пробиотиков к стандартной терапии увеличило частоту эрадикации на 8,5% и снизило частоту развития НЯ
Lü, 2016 [66]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp.,	Применение пробиотиков до, во время и/или после стандартной терапии способствовало улучшению эрадикации (ОР = 1,15) и снижало частоту развития НЯ (ОР = 0,71)
Si, 2017 [67]	Различные штаммы	В группе пробиотиков частота эрадикации была выше на 10,3%, а частота НЯ была меньше на 15,3% по сравнению с контрольной группой
Fang, 2019 [68]	<i>Lactobacillus</i> spp.	У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации была выше, причем тем больше, чем выше доза пробиотика (ОР = 1,36 при использовании высокой дозы) и при более длительном применении (ОР = 1,24); достоверное снижение частоты диареи (ОР = 0,30)
Shi, 2019 [69]	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp.	Увеличение вероятности эрадикации в группе пробиотиков (ОР = 1,14) и снижение частоты развития НЯ (ОР = 0,47)

в рекомендациях по диагностике и лечению *H. pylori* инфекции – Маастрихт IV (2012 г.), подготовленных Европейской группой по изучению *H. pylori* инфекции [70]. В данных рекомендациях впервые было предложено при проведении эрадикации *H. pylori* использовать совместно с антибиотиками пробиотики в качестве дополнительной терапии из-за их способности повышать эффективность лечения и уменьшать частоту развития НЯ [70]. Два утверждения в Маастрихт V (2017 г.) касаются пробиотиков [71]:

1. Только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в снижении частоты нежелательных эффектов при проведении эрадикации *H. pylori* (Утверждение 9).
2. Только определенные пробиотики могут иметь

положительный эффект на эрадикацию *H. pylori* (Утверждение 10).

Облегчение болевого синдрома при функциональных желудочно-кишечных расстройствах у детей

По данным метаанализа РКИ *L. rhamnosus* GG при функциональных расстройствах ЖКТ, сопровождающихся абдоминальным болевым синдромом, применение данного пробиотического штамма приводит к достоверно более высокой частоте ответа на лечение, которым считается полное исчезновение или значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома в общей популяции пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ с абдоминальным болевым синдромом (3 РКИ, 290 пациентов, ОР = 1,31, NNT = 7), а наиболее выраженный эф-

фект от применения LGG отмечен в подгруппе пациентов с синдромом раздраженного кишечника (3 РКИ, 167 пациентов, OR = 1,7, NNT = 4) [72].

Профилактика и лечение атопических заболеваний

Атопический дерматит (АД) является комплексным многофакторным заболеванием, в развитии которого значимую роль играет наследственность, окружающая среда и иммунологические аспекты. Состояние микробиома кишечника и кожи, диета матери во время беременности, тип родов, назначение антибиотиков во время беременности и в раннем детском возрасте, европеизированный стиль жизни с хроническим воздействием аллергенов – все эти факторы повышают риск развития АД и других аллергических заболеваний [73].

Пробиотики модулируют микробиом кишечника и иммунный статус путем улучшения барьерной функции кишечника, причем именно эти эффекты обеспечивают снижение выраженности аллергических проявлений и тяжести АД [74].

У пациентов с АД повышена проницаемость слизистой оболочки кишечника [75]. Кроме того, дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют более низкую колонизацию *Bacteroides* spp. и более высокую – клостридиями [76]. Также важна ранняя колонизация кишечника *Escherichia coli*, которая играет защитную роль в профилактике АД [77]. У пациентов с атопией было обнаружено повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в стуле [78, 79].

Применению пробиотиков с целью профилактики и лечения атопических заболеваний (в первую очередь, АД и атопической экземы) посвящено значительное количество контролируемых клинических исследований.

Одно из первых РКИ было опубликовано в 2003 г. в журнале *The Lancet* [80]. В этом исследовании 159 беременных женщин с атопией в анамнезе получали *L. rhamnosus* GG или плацебо в течение 2–4 недель до родов [80]. В последующие 6 месяцев кормящие грудью матери (при естественном вскармливании) или не-

посредственно дети (при искусственном вскармливании) продолжали получать *L. rhamnosus* GG или плацебо. При обследовании детей в возрасте 2 лет частота возникновения атопической экземы составляла 23% у детей, получавших пробиотик, по сравнению с 46% в группе плацебо (OR = 0,51, p = 0,0008). Аналогичная тенденция отмечалась и при повторном обследовании детей через 4 года от начала исследования (частота развития атопической экземы – 26% и 46% соответственно). Важно отметить, что частота положительных кожных скарификационных проб на пищевые аллергены не различалась между группами (20% в группе лечения пробиотиком и 18% – в контрольной группе). Последний факт свидетельствует о том, что пробиотики не уменьшают выраженность сенсibilизации организма к пищевым аллергенам, но способствуют тому, что сенсibilизация не проявляется клинически [80].

Еще в одном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 62 пары (матери и дети с высоким риском развития атопических заболеваний), также было показано, что назначение пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb-12 женщинам во время беременности и кормления грудью значительно снижает риск возникновения у ребенка атопической экземы в течение первых 2 лет жизни по сравнению с плацебо (15% и 47% соответственно; OR = 0,32, p = 0,0098). Интересен тот факт, что наиболее выраженный эффект от применения пробиотиков у матерей отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, наблюдалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина – трансформирующего фактора роста бета 2 (TGF-β2) в молоке [81].

Представляют интерес результаты долгосрочного исследования, в котором 415 беременных женщин были рандомизированы на получение молока с пробиотиками (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* La-5 и *B. lactis* Bb-12) или обычного молока с 36-ой недели беременности и в тече-

Таблица 4. Метаанализы применения пробиотиков для профилактики и лечения атопических заболеваний

Автор, год	Категории пациентов	Основные результаты
Osborn, 2007 [83]	Дети до 1 года	Отмечено снижение частоты развития атопической экземы у детей на фоне применения <i>L. rhamnosus</i>
Lee, 2008 [84]	Беременные женщины и/или дети	Получены доказательства эффективности пробиотиков в профилактике АД, но не в лечении атопической экземы
Michail, 2008 [85]	Дети	Пробиотики оказывают умеренно выраженный эффект при лечении АД у детей, причем наибольшая польза выявлена у пациентов со среднетяжелой формой заболевания
Pelucchi, 2012 [86]	Беременные женщины и/или дети	Снижение частоты развития атопии (OR = 0,79)
Doege, 2012 [87]	Беременные женщины	Только применение <i>Lactobacillus</i> spp. во время беременности статистически значимо снижает риск развития атопической экземы у детей 2–7 лет на 10,6% (p = 0,045)
Foolad, 2012 [87]	Беременные и кормящие грудью женщины, дети раннего возраста	Пробиотики эффективны для долговременной профилактики АД и уменьшения тяжести течения заболевания; наилучшим профилактическим эффектом обладает <i>L. rhamnosus</i> GG, назначаемый матерям и детям

Продолжение табл. 4

Автор, год	Категории пациентов	Основные результаты
Elazab, 2013 [89]	Беременные и кормящие грудью женщины, дети раннего возраста	Пре- и/или постнатальное назначение пробиотиков снижает риск развития сенсibilизации и уровень общего IgE у детей, но не предотвращает бронхиальную астму
Zhang, 2016 [90]	Беременные и кормящие грудью женщины, дети раннего возраста	Пре- и постнатальное назначение пробиотиков снижает на 29% риск развития атопии и на 23% пищевой аллергии
Huang, 2017 [91]	Дети от 1 до 18 лет	Статистически значимое улучшение течения АД при оценке по шкале SCORAD при использовании <i>L. fermentum</i> , <i>L. salivarius</i> и комплекса пробиотиков (<i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> и <i>L. salivarius</i>)
Garcia-Larsen, 2018 [92]	Беременные и кормящие грудью женщины	Применение пробиотиков в последнем триместре беременности и во время грудного вскармливания снижает риск развития АД у детей до 5 лет на 22%
Zhao, 2018 [93]	Дети до 1 года	Только лактобактерии эффективны при лечении среднетяжелых форм АД

ние 3 месяцев после родов [82]. Период последующего наблюдения составил 6 лет. У 81 ребенка в группе пробиотиков и 82 детей в группе плацебо оценили частоту развития АД, сенсibilизации, бронхиальной астмы и аллергического ринита. Частота АД была меньше в группе пробиотиков (ОР = 0,64, $p = 0,086$; NNT = 10), однако различия стали статистически значимыми только при анализе завершённых случаев (ОР = 0,48, $p = 0,027$, NNT = 6). Влияния применения пробиотиков на развитие сенсibilизации, бронхиальной астмы и аллергического ринита продемонстрировано не было [82].

В настоящее время проведено несколько метаанализов, посвященных оценке профилактической и лечебной эффективности различных пробиотических штаммов при atopических заболеваниях (Таблица 4).

Механизмы профилактического и лечебного действия пробиотиков при atopических заболеваниях достаточно разнообразны. Пробиотики могут уменьшать тяжесть АД путем ингибирования иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th2), нормализации соотношения Th1/Th2 [94], предотвращения высвобождения ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-13 [95–97], снижения выработки ИФН- γ (цитокин, вырабатываемый Th1 лимфоцитами), стимулирования фагоцитоза, повышения уровня сывороточного IgA [73]. Пробиотики также стимулируют секрецию ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [73]. Пробиотики могут уменьшать воспаление путем снижения уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ) и С-реактивного белка [98] и путем увеличения экспрессии ИЛ-10 и цитокинов, вырабатываемых Т-регуляторными клетками в мезентериальных лимфатических узлах [73].

Несмотря на столь весомую доказательную базу, применение пробиотиков для профилактики и лечения АД пока не рекомендовано или ограничено рекомендовано. Так, в рекомендациях Немецкого общества по аллергологии и клинической иммунологии указано, что продемонстрирован профилактический эффект пробиотиков при АД, однако из-за гетерогенности используемых штаммов пробиотиков и разного дизайна исследова-

ний в настоящее время невозможно дать рекомендации по специфическим препаратам (штаммам), вариантам, срокам и длительности применения [98].

В рекомендациях Всемирной организации по аллергии (2015 г.) в разделе, касающемся профилактики atopической экземы, указано, что пробиотики рекомендуются к применению у беременных женщин с высоким риском развития аллергии у ребенка, у кормящих грудью женщин с высоким риском развития аллергии у ребенка и у детей с высоким риском развития аллергии, но при этом не приведены рекомендации по использованию конкретных штаммов, доз и длительности применения [99].

В Федеральных клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных АД рекомендовано назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом в последние недели беременности и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни, а также детям с АД [101].

В изданных в 2018 г. Европейских рекомендациях по лечению atopической экземы (АД) у взрослых и детей экспертами пока не даются рекомендации по применению пробиотиков (в частности лактобактерий) для лечения АД [102].

Профилактика инфекций дыхательных путей и ЖКТ

Инфекции дыхательных путей (ИДП) и инфекции ЖКТ по-прежнему остаются особенно актуальной проблемой у детей, посещающих организованные детские коллективы. Так, у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, риск развития ИДП и инфекций ЖКТ в 1,5–3,0 раза выше по сравнению с «домашними» детьми [103, 104]. По статистике именно ИДП являются самой частой причиной назначения антибиотиков в амбулаторных условиях, а мероприятия, направленные на уменьшение распространенности ИДП, одновременно будут снижать и частоту назначения антимикробных препаратов. Считается, что прием пробиотиков может улучшать иммунитет макроорганизма, особенно устойчивость к

инфекционным заболеваниям дыхательной системы и ЖКТ, что было подтверждено в целом ряде РКИ и метаанализов.

Первое исследование в данной области было проведено в Финляндии и опубликовано в 2001 г. в *British Medical Journal*. В этом многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании проводилась оценка эффективности лактобактерий в профилактике ИДП и инфекций ЖКТ у детей ($n = 571$) в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст – 4,6 лет), посещающих детские центры дневного пребывания [105]. Дети получали молоко, обогащенное *L. rhamnosus GG*, на протяжении 7 месяцев в осенне-зимне-весенний период или молоко без пробиотика. В группе *L. rhamnosus GG* отмечалось достоверно меньшее количество дней отсутствия в детском саду по болезни (4,9 vs 5,8 дней; $p = 0,03$), меньшее количество эпизодов ИДП (97 vs 123, $p = 0,05$), а также на 17% уменьшилась частота осложненных ИДП и инфекций нижних отделов дыхательных путей. Кроме того, достоверно меньше курсов антибиотиков по поводу осложнений ИДП (острого среднего отита, острого синусита, острого бронхита и пневмонии) назначалось в группе *L. rhamnosus GG* (111 vs 140, $p = 0,03$). Период отсутствия симптомов со стороны дыхательных путей был более продолжительным в группе применения лактобактерий (5 vs 4 недели, $p = 0,03$). В то же время не было отмечено достоверных различий в длительности периода ремиссии симптомов поражения ЖКТ (25 vs 24 недели, $p = 0,2$) [105].

В исследовании, проведенном в Хорватии, также была продемонстрирована профилактическая эффективность *L. rhamnosus GG*. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании дети ($n = 281$), посещающие детские центры дневного пребывания, были рандомизированы на получение ферментированного молочного продукта, обогащенного *L. rhamnosus GG* ($n = 139$) или такого же молочного продукта без лактобактерий ($n = 142$) на протяжении 3 месяцев. Оказалось, что применение *L. rhamnosus GG* достоверно сокращает риск развития инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) (ОР = 0,66), уменьшает риск развития ИДП, продолжающихся > 3 дней (ОР = 0,57), и статистически значимо уменьшает количество дней с симптомами со стороны дыхательных путей ($p < 0,001$) [106].

Первые месяцы жизни являются критическими для формирования иммунной системы ребенка и вместе с этим представляют собой «окно» для проведения мер по снижению риска заболеваний. Существует гипотеза, что определенные штаммы пробиотических микроорганизмов могут ускорять созревание иммунной защиты слизистых оболочек у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании участвовали 72 ребенка в возрасте до 1 года, находившихся на раннем искусственном вскармливании [107]. Дети получали молочную смесь, обогащенную *L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb-12*, или смесь с плацебо на протяжении первого года жизни. На 3, 7 и 12 месяцах жизни исследовалось общее количество клеток, секретирующих IgA, и количество клеток, секретирующих специфичные к ко-

ровьему молоку иммуноглобулины А. В конце первого года жизни проводился анализ сывороточных концентраций IgA-индуцирующего цитокина – TGF- β 2, и растворимого рецептора sCD14. Количество клеток, секретирующих специфичные к коровьему молоку IgA, было достоверно выше у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,045$). В возрасте 12 месяцев сывороточные концентрации sCD14 составили 1479 пг/мл у детей, получавших пробиотики, и 1291 пг/мл у детей, получавших плацебо ($p = 0,046$). Таким образом, добавление к искусственному питанию детей 1 года жизни пробиотиков *L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb-12* в момент введения в рацион коровьего молока приводит к более выраженной продукции специфичных для коровьего молока IgA, что может быть следствием повышенного образования растворимого рецептора sCD14 [107].

Еще в одном РКИ, проведенном в Финляндии, оценивалась эффективность одновременного применения двух пробиотических штаммов (*L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb-12*) в снижении риска возникновения инфекционных заболеваний у детей в возрасте до 1 года [108]. В исследование включались дети в возрасте до 2 месяцев, которым потребовался перевод на искусственное вскармливание. Дети получали либо детскую молочную смесь, обогащенную пробиотиками *L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb-12*, либо смесь без пробиотиков ежедневно до достижения ими возраста 12 месяцев. Основными оцениваемыми в ходе исследования параметрами были частота развития инфекций в раннем детском возрасте (до 7 месяцев) и частота рецидивирующих инфекций (3 и более) на первом году жизни. На протяжении первых 7 месяцев жизни 7 из 32 детей (22%), получавших пробиотики, и 20 из 40 пациентов группы плацебо (50%) перенесли острый средний отит (ОР = 0,44). Антибиотики назначались 10 из 32 детей (31%) в группе пробиотиков и 24 из 40 детей (60%) в группе плацебо (ОР = 0,52, $p = 0,015$). В течение первого года жизни у 9 из 32 детей (28%) в группе пробиотиков и у 22 из 40 детей (55%) в группе плацебо отмечались рецидивирующие ИДП (ОР = 0,51, $p = 0,022$) [108].

Применение *B. lactis Bb-12* также продемонстрировало снижение риска развития инфекций в раннем детском возрасте [109]. В РКИ было включено 109 детей в возрасте 1 месяц, которые получали либо *B. lactis Bb-12*, либо плацебо до достижения 2 лет. В группе Bb-12 наблюдалась меньшая частота инфекций дыхательных путей, чем в группе плацебо (87% vs 100%, ОР = 0,87, $p = 0,033$), однако не было выявлено различий в частоте развития симптомов со стороны ЖКТ, острого среднего отита или лихорадки [109].

По данным метаанализа 3 РКИ ($n = 3720$), в котором оценивалась эффективность пробиотиков в профилактике ИВДП, оказалось, что пробиотики превосходят плацебо по следующим показателям:

1. «Количество участников, перенесших эпизоды ИВДП» (как минимум 1 эпизод, отношение шансов (ОШ) = 0,53, $p < 0,001$; как минимум 3 эпизода, ОШ = 0,53, $p = 0,002$).
2. «Средняя длительность эпизода ИВДП» (среднее различие – 1,89 дней; $p < 0,001$).

3. «Частота назначения антибиотиков по поводу ИВДП» (ОР = 0,65).

4. «Отсутствие в школе по причине ИВДП» (ОР = 0,1).

Различий в частоте развития ИВДП (ОР = 0,83, $p = 0,12$) и частоте развития НЯ (ОР = 0,88, $P = 0,40$) выявлено не было [110].

В опубликованном в 2017 г. метаанализе 21 РКИ ($n = 6603$), посвященном профилактическому применению пробиотиков для предотвращения ИДП у детей и подростков, указано, что единственный пробиотик, продемонстрировавший профилактический эффект в отношении развития ИДП в сравнении с плацебо, – это *L. rhamnosus* (ОР = 0,38). Однако, несмотря на эти результаты, авторы метаанализа отметили, что пока недостаточно доказательств эффективности пробиотиков в снижении частоты ИДП у детей и подростков [111].

Несмотря на отсутствие однозначно положительного мнения международных медицинских обществ по поводу профилактической эффективности пробиотиков в отношении респираторных инфекций, в 2016 г. был опубликован экономический анализ эффективности применения пробиотиков для профилактики ИДП в Канаде [112]. Так, в Канаде ежегодно регистрируется 5,2 млн дней с ИДП (частота ИДП в общей популяции – 2,1%). Оказалось, что регулярное применение пробиотиков может устранить 0,573–2,3 млн дней заболеваний ИДП в год (на 330–500 тыс. меньше дней временной нетрудоспособности и на 52–84 тыс. меньше назначений антибиотиков). Это может сэкономить 1,3–8,9 млн канадских долларов для системы здравоохранения, а с учетом потерь из-за дней временной нетрудоспособности на производстве – 61,2–99,7 млн канадских долларов [112]. Результаты данного экономического обзора очень впечатляют, а учитывая глобальное распространение антибиотикорезистентности, в том числе из-за нерационального использования антибиотиков, наличие достаточно простой и эффективной меры профилактики было бы очень востребовано клиницистами.

Поддержание здоровья полости рта и профилактика кариеса

У *L. rhamnosus* GG выявлены антагонистические эффекты в отношении многих патогенных микроорганизмов, включая *Streptococcus mutans*, который играет главную роль в разрушении зубов, переводя сахарозу в молочную кислоту. Кислая среда, создаваемая в ротовой полости, является причиной того, что высоко минерализованная зубная эмаль становится уязвимой для разрушения [113]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ($n = 594$) оценивалась эффективность молока, обогащенного *L. rhamnosus* GG, в сравнении с обычным молоком в профилактике развития кариеса у детей в возрасте от 1 до 6 лет [114]. Состояние здоровья полости рта оценивалось на исходном визите и в конце исследования с использованием критериев ВОЗ. Оказалось, что в группе, получавшей *L. rhamnosus* GG, отмечалось меньшее количество случаев кариеса и меньшая степень колонизации *S. mutans*. Установлено, что *L. rhamnosus* GG достоверно снижает риск развития кариеса (ОР = 0,56, $p = 0,01$), причем эффект наиболее выражен у детей в возрасте от 3 до 4 лет [114].

В 2018 г. опубликованы результаты РКИ, в котором изучалось влияние 4-недельного приема *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 в сравнении с плацебо на состояние здоровья полости рта, накопление зубного налета и носительство в полости рта четырех патогенов, вызывающих заболевания периодонта [115]. В исследовании приняли участие 108 мальчиков в возрасте от 13 до 15 лет. В группе пробиотиков было отмечено достоверное снижение десневого индекса, оценивающего состояние периодонта по клиническим признакам воспаления десны (гиперемия, отечность и кровоточивость при прикосновении атравматичным зондом) ($p = 0,012$), а также уменьшение количества *A. actinomycetemcomitans* и *F. nucleatum* в слюне и зубном налете ($p < 0,05$) и *P. gingivalis* в зубном налете ($p < 0,05$). Данное исследование продемонстрировало, что кратковременный прием пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 улучшает состояние здоровья полости рта у подростков [115].

Подходы к режимам дозирования

При рассмотрении применения пробиотиков для профилактики и лечения различных нозологий нельзя не остановиться на рекомендуемых дозах.

В настоящее время отсутствуют исследования, в которых бы проводилось определение «минимальной эффективной дозы» пробиотика. Минимальная суточная доза пробиотика, которая использовалась по данным клинических исследований, составляет 10^8 – 10^9 КОЕ/сутки пробиотического микроорганизма [116], однако в нескольких других исследованиях предлагались значительно более высокие дозы пробиотиков [117].

Наименьшая суточная доза *L. rhamnosus* GG, использование которой продемонстрировало положительное влияние на здоровье, составила 10^8 КОЕ/сутки (исследования по применению пробиотика *L. rhamnosus* GG для предотвращения ИДП и кариеса у детей, а также исследования по использованию орального регидратационного раствора, содержащего *L. rhamnosus* GG, у детей с персистирующей диарей) [105, 114, 118]. Значительно более высокие дозы *L. rhamnosus* GG (2×10^{12} КОЕ/сутки в оральном регидратационном растворе), назначаемые детям с острой «водянистой» диареей, были эквивалентны по клинической эффективности обычно применяемой дозе 2×10^{10} КОЕ/сутки [119].

Достаточной суточной дозой пробиотика считается 10^8 – 10^{10} КОЕ/сутки в зависимости от нозологической формы, при которой он назначается [35]. По данным метаанализа по профилактическому применению пробиотиков для предотвращения случаев ААД у детей, высокие дозы *L. rhamnosus* и *S. boulardii* ($\geq 5 \times 10^9$ КОЕ/сутки) более эффективны, чем низкие ($< 5 \times 10^9$ КОЕ/сутки, $p = 0,01$) [45]. Так, в исследованиях, где пробиотики использовались в высоких дозах, частота ААД составила в группе пробиотиков 8%, в контрольной группе – 22% (1474 участника; ОР = 0,40), а в исследованиях, в которых анализировались низкие дозы пробиотиков, частота ААД составила в группе пробиотиков 8%, в контрольной группе – 11% (1382 участника; ОР = 0,80) [43].

В метаанализе Fang и соавт. (2019 г.), посвященном оценке добавления лактобактерий к стандартным схе-

мам эрадикации *H. pylori*, установлено, что частота эрадикации была тем больше, чем выше доза применяемого пробиотика (ОР = 1,36 при использовании высокой дозы) [68].

Считается, что у детей целесообразно применять пробиотики в дозе 1–10 млрд КОЕ/сутки, у взрослых – 10–20 млрд КОЕ/сутки [35, 120].

Безопасность пробиотиков

В связи с тем, что большинство из известных к настоящему времени пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры организма млекопитающих или присутствует в пищевых продуктах, уже потребляемых несколькими поколениями людей во всем мире, ВОЗ, Управление США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) и FAO считают, что пробиотики в целом являются безопасными и имеют т.н. GRAS-статус (Generally Regarded As Safe). Наличие последнего означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [121].

Тем не менее применение пробиотиков может приводить к ряду НЯ: развитие системных инфекций, нарушение метаболических процессов в кишечнике, чрезмерная стимуляция иммунитета у чувствительных лиц [122].

В настоящее время имеется ряд публикаций, описывающих случаи развития системных инфекций (эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония), вызванных лактобактериями, у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями или серьезными нарушениями со стороны иммунной системы [123–137]. Ни один из опубликованных случаев развития системной инфекции, вызванной различными лактобактериями, не возник у пациентов с нормально функционирующей иммунной системой и без серьезных сопутствующих заболеваний: все описанные ситуации наблюдались у лиц с выраженной иммуносупрессией (пациенты после трансплантации органов, онкологические больные, получавшие химиотерапию и пр.), предшествующей длительной госпитализацией, предшествующим хирургическим вмешательством, установленными сосудистыми катетерами, при этом главным предиктором летальности являлись тяжелые основные заболевания [125, 130]. В то же время случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями, зарегистрировано не было [120].

В течение 5 лет (1995–2000 гг.) в Финляндии проводилась национальная программа мониторинга безопасности пробиотиков с целью оценки возможного влияния увеличения применения пробиотиков (в частности *L. rhamnosus* GG) на частоту возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями [138]. Данный штамм лактобактерий широко используется в Финляндии как пробиотик с 1990 г. Как оказалось, лактобактерии были выделены в 0,02% случаев всех бактериологических исследований крови и в 0,2% случаев всех исследований крови с положительным результатом, и не было отмечено тенденций, свидетельствующих о росте частоты возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Средняя частота бактериемии соста-

вила 0,3 случая/100 тыс. жителей в год. Практически все выделенные из крови штаммы отличались фенотипически от LGG, входящих в состав пробиотиков [139]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что повсеместное широкое применение пробиотика *L. rhamnosus* GG не привело к росту частоты возникновения бактериемий, вызванных лактобактериями [138].

Безопасность пробиотиков у разных категорий пациентов (взрослые, дети, беременные женщины, пациенты с иммунодефицитом) изучалась в целом ряде клинических исследований и систематических обзоров.

Так, в 2011 г. были опубликованы результаты крупного систематического обзора, включающего данные 622 исследований, в котором оценивалась безопасность различных пробиотических штаммов [140]. Оказалось, что пробиотики не приводили к статистически значимому увеличению частоты НЯ (ОР = 1,0, $p = 0,999$), при этом наиболее частыми побочными эффектами на фоне использования пробиотиков были нарушения со стороны ЖКТ; на втором месте по частоте были инфекции и инвазии; на третьем – «другие» симптомы, которые было невозможно отнести к определенной системе органов или виду НЯ [140].

Представляют интерес результаты исследования безопасности пробиотиков у детей первых 2 лет жизни [141]. В данной работе проводился анализ 57 клинических исследований и 8 исследований последующего наблюдения, в которых приняли участие 10056 детей, из них 5643 получали пробиотики (наиболее часто *L. rhamnosus* GG), остальные 4413 – плацебо. Средняя доза пробиотика составляла от 2×10^7 до 2×10^{12} КОЕ/сутки. Было установлено, что применение пробиотиков не вызывало неблагоприятных эффектов у детей до 2 лет, в том числе у недоношенных [141].

В работе с аналогичным дизайном был выполнен анализ 74 клинических исследований с участием 15885 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из которых 8472 получали пробиотики (чаще всего лактобактерии), 7413 – плацебо [142]. Наиболее распространенными НЯ были нарушения со стороны ЖКТ, причем в контрольной группе они регистрировались более часто, чем в группе пробиотиков. Таким образом было установлено, что применение пробиотиков не приводит к повышению риска для здоровья детей в возрасте от 0 до 18 лет [142].

Высокий профиль безопасности пробиотиков у такой сложной категории пациентов, как лица с иммунодефицитом, был подтвержден в анализе 57 клинических исследований, включавших 4914 пациентов, из которых 2563 получали пробиотики, 2351 – плацебо [143]. Средняя длительность лечения пробиотиками составила 28 дней, в большинстве случаев пробиотики применялись < 3 месяцев. В исследованиях, включенных в анализ, принимали участие пациенты с ВИЧ-инфекцией, госпитализированные больные, пациенты с тяжелой травмой, заболеваниями печени и почек, аутоиммунной патологией и т.д. Общее число зарегистрированных НЯ составило 1997, при этом в группе пациентов, получавших пробиотики, было выявлено 831 НЯ, а в контрольной группе – 1166 НЯ. Полученные данные свидетельствуют о безопасности пробиотиков у взрослых иммунокомпрометированных пациентов [143].

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном Dugoua и соавт. (2009 г.), изучалась безопасность пробиотиков при назначении беременным женщинам [144]. В работу было включено 6 исследований, в которых приняли участие около 1,5 тыс. женщин, получавших лактобактерии ± бифидобактерии на 32–34 неделе беременности для профилактики атопических заболеваний у детей. Было установлено, что применение пробиотиков во время беременности не оказывало неблагоприятного влияния на исходы беременности, частоту проведения кесарева сечения (ОШ = 0,88), гестационный возраст (различия с плацебо – 0,4 недели) и массу тела при рождении (различия с плацебо – 45 г) [144].

Тем не менее пробиотики не рекомендуется использовать у пациентов с тяжелым острым панкреатитом и панкреонекрозом, пациентам с синдромом короткой кишки, пациентам с глубокой иммуносупрессией, лицам, перенесшим трансплантацию органов, пациентам с установленным центральным венозным катетером [35, 120, 145–147].

Однако в последние годы проводятся исследования безопасности применения лактобактерий даже у такой уязвимой категории пациентов, как дети и подростки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В 2016 г. были опубликованы результаты крупного исследования, в котором за период с 2002 по 2011 г. анализировалась частота развития бактериемии, вызванной наиболее часто используемыми пробиотическими микроорганизмами (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus thermophilus* и *Saccharomyces* spp.) в течение 1 года после ТГСК (n = 3796) [148]. Всего за исследуемый период было зарегистрировано 19 случаев бактериемии (0,5%), причем ни у одного пациента при бактериологическом исследовании крови не были выделены *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus thermophilus*. В 18 случаях выделялись лактобактерии, при этом эпизоды бактериемии возникали в среднем на 84-й день после трансплантации. Частота бактериемии, вызванной *Lactobacillus* spp., составила 1,62 случая на 100 тыс. пациентов-лет с максимальной частотой развития в первые 100 дней после трансплантации (3,3 случая на 100 тыс. пациентов-лет). У 8 пациентов (44%) до развития бактериемии возникла реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника. Ни одного летального исхода на фоне бактериемий, вызванных пробиотиками, зарегистрировано не было [148].

В исследовании, включавшем 31 ребенка после ТГСК, не было зарегистрировано случаев бактери-

емии, вызванной лактобактериями, при применении *L. plantarum* в течение 7 дней до и 14 дней после трансплантации [149].

В 2019 г. были опубликованы результаты ретроспективного наблюдения за 14 детьми, которым проводилась аллогенная ТГСК и которые получали пробиотики, при этом 10 детям лактобактерии назначались в первые 100 дней после трансплантации [150]. У 8 из 10 детей возникла реакция «трансплантат против хозяина», причем у 4 – с поражением кишечника; у 5 детей была диагностирована инфекция, вызванная *S. difficile*. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано случаев бактериемии, вызванной *Lactobacillus* spp., несмотря на значимые нарушения целостности слизистой оболочки кишечника [150].

Таким образом, можно сделать вывод, что пробиотики могут безопасно применяться у самых разнообразных категорий пациентов, включая уязвимые категории.

Заключение

За последние два десятилетия пробиотики обрели заслуженную популярность в медицинском сообществе. Это обусловлено их высокой эффективностью, которая подтверждается результатами многочисленных метаанализов применения лактобактерий и бифидобактерий для лечения острой диареи, профилактики ААД, улучшения переносимости терапии и повышения эффективности эрадикации *H. pylori* как у взрослых, так и у детей. Кроме того, пробиотики были включены в современные практические рекомендации по терапии и профилактике указанных состояний. Серьезная доказательная база эффективности использования *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Vb-12 для профилактики нозокомиальных инфекций, ИДП, профилактики и лечения АД, поддержания здоровья полости рта и профилактики кариеса позволяет надеяться на их появление в практических рекомендациях и по данным нозологическим формам в ближайшем будущем. Стоит отметить, что пробиотики, вероятно, могут способствовать снижению потребления антибиотиков в популяции. Это, в свою очередь, может повлиять на снижение уровня антибиотикорезистентности основных бактериальных возбудителей внебольничных инфекций и уменьшить вероятность развития нежелательных лекарственных реакций, возникающих на фоне антибактериальной терапии. Благоприятный профиль безопасности лактобактерий и бифидобактерий позволяет широко использовать данные пробиотики практически у всех категорий пациентов.

Литература

1. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 2001;1-34.
2. [No authors listed]. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. Arab J Gastroenterol. 2009;10(1):33-42. DOI: 10.1016/j.ajg.2009.03.001
3. Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R., et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. Am J Clin Nutr. 2001;73(2 Suppl):365S-373S. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.365s
4. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? Asia Pac J Clin Nutr. 2006;15(4):558-562.
5. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(8):1231-1233. DOI: 10.1128/aac.31.8.1231
6. Gorbach S.L., Goldin B.R. 1989. *Lactobacillus* strains and methods of selection. US Patent 4839281.
7. Conway P.L., Gorbach S.L., Goldin B.R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. J Dairy Sci. 1987;70(1):1-12. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(87)79974-3
8. Doron S., Snyderman D.R., Gorbach S.L. *Lactobacillus* GG: Bacteriology and clinical applications. Gastroenterol Clin North Am. 2005;34(3):483-498. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.05.011
9. van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract – mechanism and clinical consequences. Nahrung. 1987;31(5-6):507-517.
10. Douillard F.P., Ribbera A., Kant R., et al. Comparative genomic and functional analysis of 100 *Lactobacillus rhamnosus* strains and their comparison with strain GG. PLoS Genet. 2013;9(8):e1003683. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003683
11. Petrova M.I., Macklaim J.M., Wuyts S., et al. Comparative Genomic and Phenotypic Analysis of the Vaginal Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1. Front Microbiol. 2018;9:1278. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01278
12. Marcotte H., Krogh Andersen K., Lin Y., et al. Characterization and complete genome sequences of *L. rhamnosus* DSM 14870 and *L. gasseri* DSM 14869 contained in the EcoVag® probiotic vaginal capsules. Microbiol Res. 2017;205:88-98. DOI: 10.1016/j.micres.2017.08.003
13. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. Microbiol Mol Biol Rev. 2008;72:728-764. DOI: 10.1128/MMBR.00017-08
14. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. Nat Rev Microbiol. 2010;8(3):171-184. DOI: 10.1038/nrmicro2297
15. Corr S.C., Hill C., Gahan C.G. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. Adv Food Nutr Res. 2009;56:1-15. DOI: 10.1016/S1043-4526(08)00601-3
16. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. Gut. 2003;52:827-833. DOI: 10.1136/gut.52.6.827
17. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. Curr Nutr Food Sci. 2013;9(2):99-107. DOI: 10.2174/1573401311309020004
18. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. Microb Cell Fact. 2011;10(Suppl 1):S17. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17
19. Reid G., Jass J., Sebulski M.T., et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin Microbiol Rev. 2003;6(4):658-672. DOI: 10.1128/cmr.16.4.658-672.2003
20. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A., et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30(1):54-60. DOI: 10.1097/00005176-200001000-00018
21. Shornikova A.V., Isolauri E., Burkanova L., et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhea. Acta Paediatr. 1997;86(5):460-465. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08913.x
22. Raza S., Graham S.M., Allen S.J., et al. *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. Pediatr Infect Dis J. 1995;14(2):107-111. DOI: 10.1097/00006454-199502000-00005
23. Aggarwal S, Upadhyay A1, Shah D, et al. *Lactobacillus* GG for treatment of acute childhood diarrhoea: an open labelled, randomized controlled trial. Indian J Med Res. 2014;139(3):379-385.
24. Huang J., Bousvaros A., Lee J., et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2002;47(11):2625-2634. DOI: 10.1023/a:1020501202369
25. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2002;109(4):678-684. DOI: 10.1542/peds.109.4.678
26. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;11:CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
27. Szajewska H., Skorka A., Ruszczynski M., et al. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(5):467-476. DOI: 10.1111/apt.12403
28. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2015;49(Suppl 1):S37-45. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000349
29. Ahmadi E., Alizadeh-Navaei R., Rezaei M.S. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. Caspian J Intern Med. 2015;6(4):187-195.
30. Szajewska H., Kotodziej M., Gieruszczak-Bialek D., et al. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(11):1376-1384. DOI: 10.1111/apt.15267
31. WGO Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2012. Available at: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics. Accessed August 15, 2018.
32. Farthing M., Salam M.A., Lindberg G., et al; World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. J Clin Gastroenterol. 2013;47(1):12-20. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826df662
33. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):531-539. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320
34. Cameron D., Hock Q.S., Kadim M., et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for

- children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol*. 2017;23(45):7952-7964. DOI: 10.3748/wjg.v23.i45.7952
35. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., et al.; World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017. Available at: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english. Accessed August 15, 2018.
 36. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z., et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001;138(3):361-365. DOI: 10.1067/mpd.2001.111321
 37. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1171-1177. DOI: 10.1542/peds.2009-2568
 38. Bruzzese E., Fedele M.C., Bruzzese D., et al. Randomised clinical trial: a *Lactobacillus* GG and micronutrient-containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children, vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):568-575. DOI: 10.1111/apt.13740
 39. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292-307. DOI: 10.1159/000016879
 40. La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., et al. [Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogenes* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study]. *Minerva Pediatr*. 2003;55(5):447-452.
 41. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1361
 42. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(8):1461-1467. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01318.x
 43. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175(4):377-383. DOI: 10.1503/cmaj.051603
 44. Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149(3):367-372. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.053
 45. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3
 46. 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(18):1959-1969. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
 47. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
 48. McFarland L.V. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes*. 2015;6(2):189-194. DOI: 10.3920/BM2014.0034
 49. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
 50. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149-1157. DOI: 10.1111/apt.13404
 51. Jafarnejad S., Shab-Bidar S., Speakman J.R., et al. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (> 65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(4):502-513. DOI: 10.1177/0884533616639399
 52. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
 53. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889-1900. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 54. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4). pii: E21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021
 55. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
 56. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495-506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081
 57. Jarosz M., Rychlik E., Siuba M., et al. Dietary and socio-economic factors in relation to *Helicobacter pylori* re-infection. *World J Gastroenterol*. 2009;15(9):1119-1125. DOI: 10.3748/wjg.15.1119
 58. Gong Y., Li Y., Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6530-6543.
 59. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1-7. DOI: 10.1159/000051865
 60. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155-168. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
 61. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97-107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
 62. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25-32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
 63. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445-453. DOI: 10.4321/s1130-01082013000800002
 64. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153-161. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
 65. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., et al. Probiotics in *Helicobacter*

- pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345-4347. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
66. Lü M., Yu S., Deng J., et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
 67. Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of *Helicobacter pylori*. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017;56(10):752-759. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009
 68. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., et al. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):7-16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z
 69. Shi X., Zhang J., Mo L., et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 70. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al.; European Helicobacter Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
 71. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 72. 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(12):1302-1310. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x
 73. Rusu E., Enache G., Cursaru R., et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med.* 2019;18(2):926-931. DOI: 10.3892/etm.2019.7678
 74. Lin R.J., Qiu L.H., Guan R.Z., et al. Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1593-1596. DOI: 10.3892/etm.2015.2299
 75. Isolauri E. Intestinal involvement in atopic disease. *J R Soc Med.* 1997;90(Suppl 30):15-20. DOI: 10.1177/0141076897090030s04
 76. Penders J., Gerhold K., Thijs C., et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: Mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2014;5(2):239-244. DOI: 10.4161/gmic.27905
 77. Orivuori L., Mustonen K., de Goffau M.C., et al PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):928-939. DOI: 10.1111/cea.12522
 78. Schmidt W.P. Model of the epidemic of childhood atopy. *Med Sci Monit.* 2004;10(2):HY5.
 79. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(1):15-20. DOI: 10.1097/01.all.0000053262.39029.a1
 80. 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(9372):1869-1871. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3
 81. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):119-121. DOI: 10.1067/mai.2002.120273
 82. Simpson M.R., Dotterud C.K., Storrø O., et al. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 2015;15:13. DOI: 10.1186/s12895-015-0030-1
 83. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD006475. DOI: 10.1002/14651858.CD006475.pub2
 84. Lee J., Seto D., Bielory L.J. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):116-121.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.043
 85. Michail S.K., Stolfi A., Johnson T., et al. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(5):508-516. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60290-6
 86. 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(3):402-414. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31824d5da2
 87. 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):1-6. DOI: 10.1017/S0007114511003400
 88. Foolad N., Brezinski E.A., Chase E.P., et al. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):350-355. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.1495
 89. Elazab N., Mendy A., Gasana J., et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013;132(3):e666-676. DOI: 10.1542/peds.2013-0246
 90. Zhang G.Q., Hu H.J., Liu C.Y., et al. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2562. DOI: 10.1097/MD.0000000000002562
 91. Huang R., Ning H., Shen M., et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:392. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00392
 92. Garcia-Larsen V., Ierodiakonou D., Jarrold K., et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(2):e1002507. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002507
 93. Zhao M., Shen C., Ma L., et al. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2018;57(6):635-641. DOI: 10.1111/ijd.13873
 94. Enomoto T., Sowa M., Nishimori K., et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants on fecal microbial development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int.* 2014;63(4):575-585. DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0683
 95. Nwanodi O. Skin protective nutraceuticals: The current evidence in brief. *Healthcare (Basel).* 2018;6(2):pii: E40. DOI: 10.3390/healthcare6020040
 96. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D., et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms

- in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):498-505. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x
97. Jang S.O., Kim H.J., Kim Y.J., et al. Asthma prevention by *Lactobacillus rhamnosus* in a mouse model is associated with CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(3):150-156. DOI: 10.4168/aa.2012.4.3.150
 98. Zheng J., Feng Q., Zheng S., et al. The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197771. DOI: 10.1371/journal.pone.0197771
 99. Schäfer T., Bauer C.P., Beyer K., et al. S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J Int*. 2014;23(6):186-199. DOI: 10.1007/s40629-014-0022-4
 100. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. DOI: 10.1186/s40413-015-0055-2
 101. Proshutinskaja D.V., Chikin V.V., Znamenskaja L.F. et al. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow, 2015, 35 p. Russian. (Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015, 35 с.)
 102. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891
 103. Collet J.P., Burtin P., Gillet J., et al. Risk of infectious diseases in children attending different types of day-care setting. *Respiration*. 1994;61(Suppl 1):16-19. DOI: 10.1159/000196375
 104. Nafstad P., Hagen J.A., Oie L., et al. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics*. 1999;103(4 Pt 1):753-758. DOI: 10.1542/peds.103.4.753
 105. 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, randomised trial. *BMJ*. 2001;322(7298):1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327
 106. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2010;29(3):312-316. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.09.008
 107. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res*. 2006;60(2):221-224. DOI: 10.1203/01.pdr.0000228317.72933.db
 108. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2009;101(11):1722-1726. DOI: 10.1017/S0007114508116282
 109. Taipale T.J., Pienihäkkinen K., Isolauri E., et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res*. 2016;79(1-1):65-69. DOI: 10.1038/pr.2015.174
 110. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3
 111. Amaral M.A., Guedes G., Epifanio M., et al. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833-843. DOI: 10.1002/ppul.23643
 112. Lenoir-Wijnkoop I., Gerlier L., Roy D., et al. The Clinical and Economic Impact of Probiotics Consumption on Respiratory Tract Infections: Projections for Canada. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166232. DOI: 10.1371/journal.pone.0166232
 113. Loesche W.J. Microbiology of dental decay and periodontal disease. In: Baron's Medical Microbiology. 4th Ed. University of Texas Medical Branch; 1996.
 114. Näse L., Hatakka K., Savilahti E., et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*. 2001;35(6):412-420. DOI: 10.1159/000047484
 115. Alanzi A., Honkala S., Honkala E., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes*. 2018;9(4):593-602. DOI: 10.3920/BM2017.0139
 116. Lee Y.K., Salminen S. The Coming of Age of Probiotics. *Trends in Food Science & Technology*. 1995;6:241-245. DOI: 10.1016/S0924-2244(00)89085-8
 117. Hamilton-Miller J. Probiotics – panacea or nostrum? *BNF Nutrition Bulletin*. 1996;21:199-208. DOI: 10.1111/j.1467-3010.1996.tb00853.x
 118. Basu S., Chatterjee M., Ganguly S., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(8):756-760. DOI: 10.1097/01.mcg.0000248009.47526.ea
 119. Basu S., Paul D.K., Ganguly S., et al. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(3):208-213. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31815a5780
 120. Kligler B., Cohrssen A. Probiotics. *Am Fam Physician*. 2008;78(9):1073-1078.
 121. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
 122. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scand J Nutr*. 2001;45:22-24. DOI: 10.3402/fnr.v45i0.1785
 123. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C., et al. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5(5):290-292. DOI: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00144
 124. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1159-1160. DOI: 10.1086/514766
 125. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S., et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1):62-69. DOI: 10.1086/380455
 126. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R., et al. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115(1):178-181. DOI: 10.1542/peds.2004-2137
 127. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(3):278-280. DOI: 10.1097/01.inf.0000154588.79356.e6
 128. Robin F., Paillard C., Marchandin H., et al. *Lactobacillus rhamnosus* meningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

- J Clin Microbiol. 2010;48(11):4317-4319. DOI: 10.1128/JCM.00250-10
129. Luong M.L., Sareyyupoglu B., Nguyen M.H., et al. *Lactobacillus* probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: a link to invasive *Lactobacillus* infection? *Transpl Infect Dis*. 2010;12(6):561-564. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00580.x
 130. Gouriet F., Million M., Henri M., et al. *Lactobacillus rhamnosus* bacteremia: an emerging clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2469-2480. DOI: 10.1007/s10096-012-1599-5
 131. Vahabnezhad E., Mochon A.B., Wozniak L.J., et al. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(5):437-439. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318279abf0
 132. Falci D.R., Rigatto M.H., Cantarelli V.V., et al. *Lactobacillus rhamnosus* bacteremia in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(4):610-612. DOI: 10.1111/tid.12410
 133. Meini S., Laureano R., Fani L., et al. Breakthrough *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Infection*. 2015;43(6):777-781. DOI: 10.1007/s15010-015-0798-2
 134. Ambesh P., Stroud S., Franzova E., et al. Recurrent *Lactobacillus* Bacteremia in a Patient With Leukemia. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(4):2324709617744233. DOI: 10.1177/2324709617744233
 135. Zeba F., Yirerong J., Assali M., et al. A Double Whammy: *Lactobacillus acidophilus* Bacteremia and Subsequent *Lactobacillus rhamnosus* Prosthetic Valve Infective Endocarditis in an Elderly Diabetic Patient. *R I Med J* (2013). 2018;101(9):32-33.
 136. Naqvi S.S.B., Nagendra V., Hofmeyr A. Probiotic related *Lactobacillus rhamnosus* endocarditis in a patient with liver cirrhosis. *IDCases*. 2018;13:e00439. DOI: 10.1016/j.idcr.2018.e00439
 137. Koyama S., Fujita H., Shimosato T., et al. Septicemia from *Lactobacillus rhamnosus* GG, from a Probiotic Enriched Yogurt, in a Patient with Autologous Stem Cell Transplantation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019;11(1):295-298. DOI: 10.1007/s12602-018-9399-6
 138. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H., et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis*. 2002;35(10):1155-1160. DOI: 10.1086/342912
 139. Ouwehand A.C., Saxelin M., Salminen S. Phenotypic differences between commercial *Lactobacillus rhamnosus* GG and *L. rhamnosus* strains recovered from blood. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1858-1860. DOI: 10.1086/425741
 140. Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;200:1-645.
 141. van den Nieuwboer M., Claassen E., Morelli L., et al. Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age. *Benef Microbes* 2014;5(1):45-60. DOI: 10.3920/BM2013.0046
 142. van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., et al. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes* 2015;6(5):615-630. DOI: 10.3920/BM2014.0157
 143. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., et al. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes* 2015;6(1):3-17. DOI: 10.3920/BM2014.0079
 144. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X., et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(6):542-552. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34218-9
 145. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9613):651-659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X
 146. Williams N.T. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(6):449-458. DOI: 10.2146/ajhp090168
 147. Stadlbauer V. Immunosuppression and probiotics: are they effective and safe? *Benef Microbes*. 2015;6(6):823-828. DOI: 10.3920/BM2015.0065
 148. Cohen S.A., Woodfield M.C., Boyle N., et al. Incidence and outcomes of bloodstream infections among hematopoietic cell transplant recipients from species commonly reported to be in over-the-counter probiotic formulations. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(5):699-705. DOI: 10.1111/tid.12587
 149. Ladas E.J., Bhatia M., Chen L., et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(2):262-266. DOI: 10.1038/bmt.2015.275
 150. Sadanand A., Newland J.G., Bednarski J.J. Safety of Probiotics Among High-Risk Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Infect Dis Ther*. 2019;8(2):301-306. DOI: 10.1007/s40121-019-0244-3