



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинко-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Пробиотики: нерешенные вопросы

Андреев В.А.¹, Стецюк О.У.², Андреева И.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² 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, фармабиотики, антибиотики, антибиотикорезистентность, дозирование, противопоказания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Исследования последних десятилетий убедительно подтвердили пользу для здоровья пробиотических микроорганизмов. Однако в настоящее время есть целый ряд вопросов о пробиотиках, которые пока либо остаются без ответов, либо ответы на них не всегда однозначны. В данной статье с позиций доказательной медицины освещены нерешенные или неясные на текущий момент вопросы, в частности, касающиеся регуляторного статуса пробиотиков, возможности их назначения совместно с антибиотиками, влияния использования пробиотиков на риск развития и распространения антибиотикорезистентности, подходов к дозированию и длительности применения пробиотиков, противопоказаний, и некоторые другие спорные аспекты их применения.

Review

Probiotics: controversial issues

Andreev V.A.¹, Stetsiouk O.U.², Andreeva I.V.²

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

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

Key words: probiotic, probiotic microorganisms, pharmabiotics, antibiotics, antimicrobial resistance, dosing, contraindications.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Recent studies have strongly confirmed the health benefits of a variety of probiotic microorganisms. However, some issues regarding the use of probiotics currently remain unresolved or ambiguous. This article highlights some controversial issues of probiotic use in clinical practice such as regulatory status of probiotics, co-administration of probiotics and antibiotics, potential impact of probiotics on antimicrobial resistance emergence and spread, dosing and duration of probiotic use, contraindications and some other debatable topics.

Введение

Исследования последних десятилетий убедительно подтвердили пользу пробиотических микроорганизмов для здоровья, и уже в конце XX в. ученые говорили о «наступающей эре пробиотиков» [1]. По данным аналитического агентства MarketsandMarkets, специализирующегося на бизнес-исследованиях различных рынков с высокими темпами роста, передовых технологий и новых приложений, мировой рынок пробиотиков оценивается в 2022 г. в 57,8 млрд долларов США и, по прогнозам, к 2027 г. достигнет 85,4 млрд долларов США при совокупном годовом темпе роста на протяжении прогнозируемого периода в 8,1% [2]. Реклама и публикации активно убеждают и врачей, и фармацевтических работников, и население в том, что пробиотики являются решением практически всех проблем – от дискомфорта в кишечнике и диареи до лечения атопического дерматита, ожи-

рения и даже купирования тревоги и депрессии. Тем не менее, в настоящее время есть вопросы о пробиотиках, которые пока либо остаются без ответов, либо ответы на них не всегда однозначны. В данной публикации мы постараемся осветить такого рода «проблемные» или нерешенные моменты, касающиеся пробиотиков и различных аспектов их применения, и привести аргументированные ответы с позиций доказательной медицины.

К какой группе правильнее относить пробиотики – к продуктам питания, биологически активным добавкам к пище или к лекарственным средствам?

С точки зрения российского законодательства, пробиотики могут иметь статус функциональных продуктов питания (ФПП), биологически активных добавок (БАД) и лекарственных средств (ЛС) [3].

ФПП – пищевой продукт, предназначенный для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения, снижающий риск развития заболеваний, связанных с питанием, сохраняющий и улучшающий здоровье за счет наличия в его составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов [4]. В соответствии с ГОСТ Р 55577-2013, для таких продуктов необходимо подтверждение их эффективности, т.е. она должна быть «обоснована при помощи утвержденных методов доказательной медицины», однако в тексте документа нет уточняющей информации и ссылок на указанные «утвержденные методы» [5]. Согласно ГОСТ Р 54059–2010, существует классификация физиологически функциональных пищевых ингредиентов, основанная на их эффектах в отношении организма человека, согласно которой пробиотики относятся к классам с «Эффектом поддержания деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)» и «Эффектом поддержания иммунной системы». Благодаря этому документу производители могут выносить данные об эффектах продукта на упаковку [6]. Тем не менее, ФПП не имеют строгого регламентирования, несмотря на принятые Государственные стандарты, не имеют контроля терапевтической эффективности, а механизмы регулирования таких продуктов требуют усовершенствования [3].

БАД – природные (идентичные природным) биологически активные вещества, а также пробиотические организмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов [7]. Пробиотики с таким статусом могут использоваться для нормализации микрофлоры ЖКТ [8].

Регистрация пробиотиков в качестве БАД включает 3 этапа [3, 7]:

1. исследования образцов (необходимы для подтверждения их безопасности и соответствия заявленных и реально присутствующих компонентов);
2. экспертиза документации;
3. оформление свидетельства о государственной регистрации.

Роспотребнадзором утверждена «Система добровольной сертификации биологически активных добавок к пище, пищевых добавок и пищевых продуктов, полученных из генетически модифицированных источников», в рамках которой предусматривается подтверждение качества продукции в соответствии с СанПиН 2.3.2.1290-03. Эффективность пробиотиков-БАД и их соответствие заявленным производителем/импортером свойствам могут быть подтверждены только после прохождения процедуры добровольной сертификации и при наличии сертификата соответствия. Однако уже после первых 3 этапов БАД может получить свидетельство о государственной регистрации (СГР), а производитель приступить к реализации продукта, т.к. добровольная сертификация не является обязательной ступенью на пути БАД к выходу на рынок [3, 8]. Таким образом, пробиотики-БАД оказывают нормализующее воздействие на состав и биологическую активность микро-

флоры ЖКТ. Наличие СГР подтверждает безопасность продукта и соответствие заявленных и реально присутствующих компонентов, но не является основанием для подтверждения эффективности добавки, и только после прохождения процедуры добровольной сертификации можно делать выводы об эффективности БАД.

ЛС – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий [9]. При регистрации пробиотика как ЛС его регулирование будет осуществляться согласно требованиям Федерального закона Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [9]. В этом случае пробиотик [10, 11]:

- идентифицируется как иммунобиологический лекарственный препарат;
- попадает под правила оборота ЛС, определенные Министерством здравоохранения Российской Федерации;
- соответствует фармакопейным требованиям получения производственного штамма и его посевного материала для формирования производственной биомассы;
- соответствует требованиям качества ЛС для определенной лекарственной формы;
- относится к определенной фармакотерапевтической группе: пробиотик, зубиотик, противодиарейное средство;
- классифицируется в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией (АТХ).

Таким образом, пробиотик, имеющий статус ЛС, проходит в полной степени все регуляторные процедуры, идентифицируется как иммунобиологический лекарственный препарат и используется не для «эффекта поддержания деятельности ЖКТ» или «нормализации микрофлоры ЖКТ», а для профилактики и/или лечения заболевания. Более того, ни в одном из документов нет упоминаний использования ФПП или БАД с профилактической или терапевтической целью, это является прерогативой исключительно ЛС.

В зарубежной литературе существует разделение пробиотиков по форме воздействия на организм человека на нутрибиотики (БАД и ФПП) и фармабиотики (ЛС) [12].

Нутрибиотики – пробиотические микроорганизмы или продукты на их основе, содержащиеся в пище/БАД, которые применяются с целью коррекции рациона питания, поддержания общего уровня здоровья. На эту группу распространяются нормы и требования безопасности пищевых продуктов и рекомендаций по питанию.

Пробиотики этой категории оказывает полезное действие, производя незаменимые нутриенты (витамины) и превращая исходные субстраты в биоактивные метаболиты [12].

Фармабиотики (или живые биотерапевтические продукты) – бактериальные клетки человеческого происхождения или их продукты с доказанной фармакологической ролью для здоровья или при заболевании [13, 14]. Данный термин включает возможности потенциально широкого применения микроорганизмов, их компонентов и/или метаболитов, которые не попадают под классическое определение пробиотиков согласно ВОЗ [15]. Пробиотики, относящиеся к данной категории, используют исходя из фармакологических эффектов для лечения и/или профилактики того или иного заболевания [12, 15]. Показания к применению фармабиотиков должны быть валидированы в клинических исследованиях с четкими критериями оценки эффективности и безопасности, после которых следует стандартная процедура одобрения ЛС. По данным ClinicalTrials.gov, несколько фармабиотиков находятся в разработке (на 28 ноября 2022 г. зарегистрировано 21 клиническое исследование), в частности, в качестве дополнительной терапии различных солидных опухолей, бронхиальной астмы, воспалительных заболеваний кишечника, COVID-19, цирроза печени, печеночной энцефалопатии, ожирения, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита, хронической почечной недостаточности, а также для профилактики атопического дерматита, рецидивирующих инфекций, таких как инфекции, вызванные *Clostridioides difficile*, и бактериального вагиноза.

В России в настоящее время несколько пробиотиков зарегистрированы как ЛС, соответственно, они могут назначаться врачами для профилактики и лечения различных состояний в соответствии с инструкцией.

Целесообразно ли назначение пробиотиков на фоне антибактериальной терапии? Не будут ли антибиотики, помимо воздействия на патогены, также влиять и на полезные пробиотические микроорганизмы?

Это, наверное, самый частый вопрос, который задают и врачи, и пациенты. Чтобы разобраться в данной проблеме, необходимо, с одной стороны, рассмотреть данные о чувствительности основных пробиотических микроорганизмов (в первую очередь, штаммов лактобактерий и бифидобактерий) к антимикробным препаратам (АМП), а с другой стороны, привести результаты клинических исследований совместного применения пробиотиков и антибиотиков с позиции доказательной медицины и наличия в клинических рекомендациях обоснования данного вопроса.

За последние 20 лет опубликовано несколько микробиологических исследований, в которых изучалась чувствительность к АМП как отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов, так и пробиотиков, входящих в состав ряда коммерческих молочных продуктов и лекарственных препаратов [17–24]. За небольшими отли-

чиями, практически во всех цитируемых исследованиях *in vitro* были получены почти идентичные данные, касающиеся чувствительности лактобактерий и бифидобактерий. Так, лактобактерии оказались чувствительны к пенициллинам, аминопенициллинам, ингибиторозащитному аминопенициллину, макролидам, хлорамфениколу, тетрациклину, линкозамидам, линезолиду, рифампицину. Все лактобактерии были устойчивы к аминогликозидам, ванкомицину, метронидазолу, ко-тримоксазолу, большинство – к цефалоспорином и фторхинолонам. Бифидобактерии чувствительны к пенициллину, аминопенициллину, карбапенемам, хлорамфениколу, рифампицину и антибиотикам, активным в отношении грамположительных микроорганизмов (макролидам, линкозамидам, ванкомицину). Чувствительность бифидобактерий к цефалоспорином, метронидазолу, ко-тримоксазолу, фторхинолонам и тетрациклином варьировала. Высокий уровень устойчивости отмечался к аминогликозидам и полимиксинам [17–24]. Получается, что бактериальные штаммы пробиотиков чувствительны к подавляющему большинству АМП, назначаемых в амбулаторной практике, и назначать пробиотики совместно с антибиотиками нецелесообразно? [25]

Однако в реальности все не так просто как исключительно чувствительность штаммов пробиотиков *in vitro*. Здесь следует упомянуть т.н. **«пробиотический парадокс»**, который заключается в том, что и живые, и погибшие клетки пробиотиков в пробиотических продуктах или препаратах могут вызывать полезные биологические реакции [13, 24]. Живые пробиотические клетки влияют как на микробиоту ЖКТ, так и на иммунный ответ, в то время как компоненты погибших клеток и продукты жизнедеятельности пробиотиков являются своеобразными модификаторами биологического ответа и оказывают значимое противовоспалительное действие [24, 26].

Положительные эффекты пробиотических микроорганизмов на здоровье человека реализуются благодаря трем основным механизмам действия [27, 28]. Во-первых, определенные пробиотические штаммы могут напрямую вытеснять или ингибировать рост патогенов либо путем непосредственного действия, либо через влияние на микроорганизмы-комменсалы микробиоты человека. Во-вторых, некоторые пробиотики способны усиливать эпителиальную барьерную функцию путем модуляции сигнальных механизмов. В-третьих, большинство пробиотических штаммов могут также модулировать иммунные ответы организма человека, оказывая специфические местные и системные эффекты и регулируя баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [27, 28].

Кроме этого, термин «пробиотический парадокс» в полной мере будет относиться и к результатам нескольких сотен клинических исследований, результаты которых демонстрируют эффективность применения пробиотиков совместно с антибиотиками для профилактики возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) антибактериальной терапии (АБТ) (в первую

очередь, антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и других НЛР со стороны ЖКТ).

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД была продемонстрирована в метаанализах, объединивших рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и у детей, и у взрослых и продемонстрировавших снижение риска ААД на фоне дополнительного применения пробиотиков на 50–70% в разных популяциях пациентов [29–45].

В 2012 г. Международным руководством по пробиотикам и пребиотикам рекомендовано использование пробиотиков у взрослых и детей для профилактики ААД во время АБТ [46]. В 2016 г. рабочей группой Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в практических рекомендациях по профилактике ААД при наличии у пациента факторов риска развития ААД (класс используемых АМП, длительность лечения, возраст, необходимость госпитализации, предшествующий эпизод ААД) указана необходимость использования пробиотиков [47]. Глобальные рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) по пробиотикам и пребиотикам (2017 г.) говорят о наличии убедительных доказательств эффективности пробиотиков для профилактики ААД на фоне АБТ у детей и взрослых [48].

В 2017 г. был опубликован метаанализ, в котором обсуждался очень важный момент, касающийся сроков назначения пробиотиков для профилактики ААД: их применение статистически значимо более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика [39]. Отмечено достоверное снижение профилактической эффективности полезных микроорганизмов с каждым днем отсрочки назначения пробиотиков на фоне АБТ. Применение пробиотиков в первые 2 суток от начала АБТ приводит к более выраженному снижению риска инфекции, вызванной *S. difficile*, чем при более позднем назначении [39].

Необходимость как можно более раннего назначения пробиотиков на фоне АБТ была подтверждена еще в одном метаанализе (8 РКИ, более 4500 участников), опубликованном в 2022 г. Данная работа была посвящена оценке эффективности различных пробиотических микроорганизмов в профилактике ААД у пациентов в возрасте > 65 лет, которые в силу возраста, сопутствующих заболеваний, изменений кишечной микрофлоры, частых госпитализаций и широкого применения антибиотиков более склонны к возникновению диареи, связанной с АБТ [45]. По объединенным данным 6 исследований, в которых пробиотики назначались в течение первых 48 ч. АБТ, отмечено снижение риска ААД у пожилых пациентов примерно на 30%, в то время как в 2 исследованиях, в которых пробиотики назначались позднее 2 дней АБТ, положительного превентивного эффекта получено не было [45]. Таким образом, применение пробиотиков для профилактики ААД более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше, в идеале – с момента приема первой дозы антибиотика [39, 45]. Важно также отметить, что при совместном на-

значении антибиотиков и пробиотиков интервал между их приемами должен составлять как минимум 2 ч. [49].

Современные подходы к терапии состояний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, также подтверждают целесообразность и оправданность совместного назначения антибиотиков и пробиотиков. Как правило, для эрадикации *H. pylori* используют либо трехкомпонентную терапию, состоящую из ингибитора протонной помпы и двух АМП (обычно амоксициллина и кларитромицина), или четырехкомпонентную терапию (ингибитор протонной помпы или препарат висмута + амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол) [50]. Следует отметить довольно высокую частоту НЛР (прежде всего со стороны ЖКТ) при проведении эрадикационной терапии, которая составляет в среднем 30–40%, а по данным некоторых исследований может достигать 67% и даже более 80% [51, 52]. Наиболее часто побочные эффекты эрадикационной терапии проявляются в виде тошноты, рвоты, вздутия живота, болей и дискомфорта в области живота, диареи, изменения вкуса, чувства горечи во рту, глоссита, стоматита, недомогания, общей слабости [53, 54]. Именно развитие НЛР со стороны ЖКТ во многих случаях является причиной преждевременной отмены эрадикационной терапии, что приводит к риску возникновения терапевтической неэффективности и/или развитию антибиотикорезистентности у *H. pylori* [55]. В связи с этим в настоящее время идет поиск не только методов повышения эффективности, но и способов улучшения переносимости и безопасности эрадикационной терапии *H. pylori* [56].

С позиций доказательной медицины за последнее десятилетие получены убедительные данные, продемонстрировавшие положительный эффект от добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori*. Помимо РКИ, количество которых уже приближается к 100, на текущий момент опубликовано более 10 метаанализов, доказавших, что использование пробиотиков в качестве дополнительной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* приводит к повышению эффективности лечения и уменьшению частоты НЛР [57–67]. Несмотря на гетерогенность исследований (разные популяции пациентов – дети, взрослые; многочисленные использованные пробиотические штаммы-представители *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Saccharomyces* spp., *Enterococcus* spp. и др.; различная длительность лечения) во всех опубликованных работах результаты были примерно одинаковы: в группе пробиотиков на ~5–12% улучшается эффективность эрадикации хеликобактера и на ~15–20% уменьшается частота НЛР, возникающих на фоне АБТ [57–67].

Положительные эффекты пробиотиков при лечении состояний, ассоциированных с *H. pylori*, впервые нашли отражение в рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV, выпущенных 10 лет назад [68]. В данных рекомендациях предложено использовать совместно с антибиотиками пробиотики в качестве дополнительной терапии при проведении эра-

дикации *H. pylori* за счет их способности повышать эффективность лечения и уменьшать частоту НЛР [68]. В Маастрихт V (2017 г.) 2 утверждения касаются пробиотиков [50]:

- **Утверждение 9:** только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в отношении снижения частоты нежелательных эффектов при проведении эрадикации *H. pylori*.
- **Утверждение 10:** только определенные пробиотики могут иметь положительный эффект для эрадикации *H. pylori*.

В то же время пока остаются без ответа несколько вопросов, касающихся применения пробиотиков в качестве дополнительной терапии при эрадикации *H. pylori*, а именно: какие конкретно штаммы должны использоваться (наибольшая доказательная база имеется для представителей *Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces boulardii*), какова оптимальная доза пробиотиков и длительность применения пробиотических штаммов [50].

Таким образом, основной вопрос данной рубрики «Можно ли назначать пробиотики совместно с антибиотиками» уже не относится к категории нерешенных, поскольку на него можно аргументировано и обоснованно ответить: «Да, можно и в ряде ситуаций нужно», причем лучше всего начать прием пробиотика одновременно с приемом первой дозы антибиотика.

Может ли применение пробиотиков каким-то образом снизить риск развития и/или распространения антибиотикорезистентности?

В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала резистентность к АМП одной из наиболее сложных и масштабных глобальных биологических угроз и опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию антибиотикорезистентности [69]. В начале 2000-х гг. проведение клинических исследований пробиотиков в мире только начиналось, а гораздо больший интерес к данному направлению появился позднее (примерно через 5–10 лет), и в настоящее время имеется достаточная доказательная база для использования пробиотиков при целом ряде заболеваний. Одним из весьма интересных и, вероятно, перспективных направлений изучения пробиотиков является возможность их использования для предотвращения развития и распространения антибиотикорезистентности. На первый взгляд это абсолютно разные направления: устойчивость патогенных микроорганизмов к антибиотикам и применение полезных бактерий и грибов для профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний. На самом деле поддержание сбалансированного состояния кишечной микробиоты в целом и во время применения антибиотиков в частности, безусловно, может предоставить возможности для уменьшения распространения резистентности [70]. Пробиотические штаммы микроорганизмов специально подбираются таким образом, чтобы они не способствовали распространению резистентности к АМП и не являлись переносчиками генов ре-

зистентности [70]. Вопрос о том, в какой степени пробиотики непосредственно снижают распространение устойчивости к антибиотикам, все еще находится в стадии изучения, однако уже сейчас можно выделить несколько вариантов вмешательства с использованием пробиотиков, направленных на снижение риска развития и/или распространения антибиотикорезистентности [70–74]:

- Использование пробиотиков при остром гастроэнтерите, в частности, у детей, является уже доказанным и включенным в клинические рекомендации вариантом терапии диареи вирусной (прежде всего ротавирусной) этиологии. Несомненно, такой подход к ведению пациентов будет способствовать снижению необоснованного назначения антибиотиков при острой диарее.
- Совместное применение антибиотиков и пробиотиков способствует сохранению и восстановлению нормальной микробиоты кишечника, снижению частоты, длительности и/или тяжести ААД, частоты НЛР и дисбиотических изменений, вызванных АБТ, и, как результат, улучшается комплаентность пациентов, повышается вероятность завершения полного курса АБТ и, в итоге, уменьшается риск развития резистентности.
- Профилактическое применение пробиотиков (в первую очередь, профилактика инфекций дыхательных путей, инфекций ЖКТ) способствует снижению частоты этих инфекций и в итоге снижению частоты использования антибиотиков (в том числе и нерационального), а также сокращению потребности в АМП из-за уменьшения риска вторичных бактериальных осложнений.
- Пробиотики как альтернатива антибиотикам. В последние годы в целом ряде исследований были установлены преимущества применения пробиотиков, начиная от прямого ингибирования патогенных микроорганизмов и заканчивая улучшением функций иммунной системы. Многие пробиотические микроорганизмы синтезируют антимикробные пептиды (бактериоцины), биосурфактанты, молочную кислоту, перекись водорода, которые ингибируют рост полирезистентных грамположительных и грамотрицательных патогенов. Также пробиотики могут блокировать участки адгезии и конкурировать за питательные вещества с патогенными микроорганизмами. Исследования в данной области только начинаются, и не исключено, что вскоре появится более детальное объяснение механизмов ингибирования пробиотиками полирезистентных патогенных микроорганизмов.

В 2017 г. Распоряжением Правительства Российской Федерации была утверждена «Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу»,

в которой указано применение пробиотиков как одно из возможных направлений сдерживания антибиотикорезистентности, а именно:

- П. 3 «Совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с устойчивостью к противомикробным препаратам и иными видами устойчивости»: разработка и внедрение методов диагностики состояния микробиоты, методов ее сохранения или восстановления нарушенных природных микробиоценозов человека, сельскохозяйственных животных и растений, а также создание и производство продуктов питания, нормализующих микробиоту (**пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков**);
- П. 5 «Изучение механизмов возникновения УПП и иных видов устойчивости. Разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений»: разработка и внедрение биологических лекарственных препаратов, в том числе препаратов на основе бактериофагов, иммунобиологических препаратов, иммуномодуляторов, **пробиотиков**, препаратов на основе противомикробных пептидов животного, растительного и микробного происхождения.

Таким образом, данное новое, но весьма интересное и, несомненно, перспективное направление применения пробиотиков будет интенсивно изучаться в самое ближайшее время.

Насколько значимо и выражено воздействие антибиотиков на микробиоту кишечника? Каковы сроки ее восстановления? Если во время курса антибиотиков не возникает клинических проявлений дисбиоза (диареи, вздутия живота, других проблем с ЖКТ), нужно ли проводить коррекцию потенциальных нарушений кишечной микробиоты пробиотиками?

Вопрос «Как долго сохраняются нарушения микрофлоры кишечника после стандартного курса АБТ» является действительно актуальным. В настоящее время нет единого мнения о длительности сохранения нарушений микробиоты после применения антибиотиков. Важно знать, что любой антибиотик может вызвать значимые изменения микрофлоры кишечника, которые включают уменьшение бактериального разнообразия, изменение численности некоторых бактерий и повышение устойчивости к АМП [75]. Понимание влияния антибиотиков на кишечную микробиоту поможет оптимизировать АБТ с целью минимизации «параллельного ущерба» [75].

В некоторых исследованиях установлено, что последствия применения ряда антибиотиков для кишечной микробиоты очень разнообразны и зависят от применяемого АМП (Таблица 1), нередко имеют долгосрочный характер и могут сохраняться от полугода до 2 лет и более (до 4 лет при применении кларитромицина в комбинации с метронидазолом) [75–79]. Так, 7-дневный

Таблица 1. Влияние некоторых антибиотиков на нормальную микробиоту кишечника

Антибиотик	Влияние на			Распространение резистентных штаммов	
	Анаэробы	Аэробные грам(+) кокки	Энтеробактерии	Энтерококков	Энтеробактерий
Амоксициллин/клавуланат	–	↑	↑		–
Ципрофлоксацин	–	–	↓↓	–	+
Кларитромицин	↓	↑	↓	+	+
Цефалоспорины	–	↑	↓↓	–	+
Клиндамицин	↓↓	↑	↑	+	+
Ванкомицин	↓	↑	–	+	+

↓↓ Сильное подавление; ↓ умеренное подавление; ↑ увеличение числа; ↑ положительные и отрицательные эффекты в разных исследованиях; – не влияет.

курс клиндамицина был причиной снижения разнообразия *Bacteroides* в образцах кала, роста числа резистентных клонов *Bacteroides*, а также персистенции генов резистентности на протяжении минимум 2 лет [76]. После применения ципрофлоксацина у взрослых пациентов большинство представителей микробиоты кишечника качественно и количественно восстановились примерно через 1 месяц, хотя некоторые микроорганизмы не вернулись к исходному уровню даже спустя 6 месяцев после лечения ципрофлоксацином [80].

В исследовании Zauga E. и соавт. (2015 г.) изучался микробиом кишечника и ротовой полости 66 здоровых добровольцев после получения полного курса лечения одним из 4 антибиотиков (амоксициллином, ципрофлоксацином, клиндамицином или миноциклином) [81]. Установлено, что стандартный курс АБТ серьезно влияет на разнообразие кишечной микробиоты в течение нескольких месяцев после воздействия. Напротив, микробный состав ротовой полости восстанавливался уже через несколько недель. Разнообразие микрофлоры кишечника было снижено на протяжении до 4 месяцев у участников, принимавших клиндамицин, и до 12 месяцев у лиц, получавших ципрофлоксацин. В то же время изменение разнообразия микробиома полости рта сохранялось только в течение недели после воздействия антибиотика. Амоксициллин не оказывал существенного влияния на разнообразие микробиома ни кишечника, ни полости рта, но вызывал селекцию наибольшего числа генов антибиотикорезистентности [81].

Еще в одном исследовании (2018 г.) молодые здоровые мужчины получали антибиотики парентерально (меропенем, ванкомицин и гентамицин) в течение 4 дней [82]. Оказалось, что восстановление микробиоты про-

исходит за 1,5 месяца, однако 9 распространенных видов бактерий кишечной микробиоты, которые присутствовали до назначения АБТ, не определялись у участников исследования в течение 6 месяцев. Таким образом, спустя полгода количество кишечной микробиоты почти полностью восстановилось до исходного уровня, однако то же самое нельзя утверждать о ее разнообразии. Данный факт свидетельствует о почти полной эрадикации некоторых представителей нормальной микрофлоры кишечника на 6 месяцев после очень короткого (4 дня) применения антибиотиков широкого спектра действия [82].

По данным систематического обзора, в который вошла 31 публикация, после прекращения применения обычно назначаемых в амбулаторных условиях антибиотиков кишечные бактерии у большинства пациентов восстанавливаются до исходного состояния в течение от нескольких недель до 2–6 месяцев [83]. Применение доксициклина приводило к значимому кратковременному снижению разнообразия *Bifidobacterium*, кларитромицин снижал численность и разнообразие популяций энтеробактерий, а также *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. в течение 5 недель после лечения, а наиболее слабое влияние на микробиом кишечника оказывали феноксиметилпенициллин, нитрофурантоин и амоксициллин [83].

В ряде публикаций отдельно подчеркивается, что данные по влиянию АМП на микробный состав кишечника взрослых пациентов нельзя переносить на популяцию детей, иммунная система и микробиота которых являются незрелыми. Поэтому можно предположить, что влияние антибиотиков на представителей нормальной микрофлоры кишечника у детей будет и более выраженным, и более длительным, хотя исследований долгосрочного воздействия АМП на микробиоту в детской популяции не проводилось [82, 84].

На вопрос «Если во время курса антибиотиков не возникает клинических проявлений дисбиоза (диареи, других проявлений со стороны ЖКТ), нужно ли проводить коррекцию потенциальных нарушений кишечного микробиома пробиотиками?» пока нельзя дать ни положительный, ни отрицательный ответ, поскольку такого рода исследований нет. Однако с учетом вышеизложенных данных и длительности сохранения дисбиотических нарушений после стандартных курсов АБТ можно предположить целесообразность пробиотической коррекции последствий АБТ, хотя это требует подтверждения в хорошо организованных клинических исследованиях.

Как правильно дозировать пробиотики?

В определении термина «пробиотики» указано, что живые микроорганизмы оказывают положительное влияние на организм человека при применении в адекватной дозе. Однако в большинстве современных рекомендаций, касающихся применения пробиотиков, вопросы дозирования или не поднимаются, или четкие указания на оптимальные (адекватные) суточные дозы отсутствуют [13, 85]. Тем не менее, к настоящему времени

выполнены исследования фармакокинетики пробиотиков, в которых продемонстрирована прямая зависимость числа выживших бактерий, обнаруживаемых в кале, от количества бактерий, принимаемых внутрь, однако непонятно, влияет ли это на клиническую эффективность или нет [86, 87].

На текущий момент 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 пробиотического микроорганизма [1], однако в нескольких других исследованиях предлагались значительно более высокие дозы пробиотиков [46, 88].

Наименьшая суточная доза *Lactobacillus rhamnosus*, использование которой продемонстрировало положительное влияние на здоровье, составила 10^8 КОЕ/сут (исследования профилактического применения пробиотика *L. rhamnosus* для предотвращения инфекций дыхательных путей и кариеса у детей, а также исследование использования орального регидратационного раствора, содержащего *L. rhamnosus*, у детей с персистирующей диареей) [89–91]. Значительно более высокие дозы *L. rhamnosus* (2×10^{12} КОЕ/сут в оральном регидратационном растворе), назначаемые детям с острой «водянистой» диареей, были сходными по клинической эффективности с обычно применяемой дозой 2×10^{10} КОЕ/сут [92].

Метаанализ, посвященный профилактике ААД у детей, продемонстрировал, что эффективность пробиотиков увеличивалась при приеме высокой дозы (5×10^9 КОЕ/сут) [35]. В другом метаанализе по применению пробиотиков для профилактики ААД у детей высокие дозы *L. rhamnosus* и *S. boulardii* ($\geq 5 \times 10^9$ КОЕ/сут) оказались более эффективными, чем низкие ($< 5 \times 10^9$ КОЕ/сут, $p = 0,01$) [32]. В целом данные систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о повышении клинической эффективности пробиотиков при увеличении их дозы ($> 10^{10}$ КОЕ/сут), однако данная корреляция характерна только в отношении ААД, тогда как при большинстве других нозологических форм повышение дозы пробиотиков не имело клинического значения [86].

Следует отметить, что невозможно указать общую для всех пробиотических штаммов дозу – рекомендации по дозированию конкретного штамма (или штаммов) должны основываться на результатах клинических исследований у людей при конкретной нозологической форме [46]. Тем не менее, во многих публикациях подчеркивается, что 10^8 – 10^{10} КОЕ/сут является достаточной суточной дозой пробиотика [48, 86, 87, 93, 94].

Какова оптимальная длительность применения пробиотиков?

В настоящее время наиболее убедительные доказательные данные имеются о применении пробиотиков для лечения острой диареи, профилактики ААД и в качестве дополнительной терапии при проведении эрадикации *H. pylori*. Именно при этих заболеваниях пробио-

тики включены в клинические рекомендации по ведению пациентов [46, 47, 50, 68, 84]. Касательно длительности использования пробиотиков при каждом из перечисленных выше заболеваний необходимо отметить следующее.

- В практических рекомендациях по ведению детей с острым гастроэнтеритом Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) и Европейского общества детских инфекционных заболеваний (ESPID) отмечено, что диарея обычно продолжается менее 7 дней и редко превышает 14 дней. Применение пробиотиков в дополнение к оральной регидратационной терапии диареи эффективно в сокращении длительности и выраженности симптомов острого гастроэнтерита, а рекомендуемая продолжительность использования пробиотиков, как правило, составляет 5–7 дней [84].
- Согласно результатам метаанализов, в которых оценивалась эффективность пробиотиков для профилактики ААД, длительность применения пробиотиков варьировала от 5 до 28 дней (в основном, 7–14 дней, т.е. на протяжении курса АБТ) [29–45]. Аналогичная (на протяжении курса АБТ) длительность использования пробиотиков рассматривается в клинических рекомендациях по применению пробиотиков для профилактики ААД у детей [47]. Тем не менее, в последнее время появляются рекомендации о целесообразности продолжения применения пробиотиков в течение 1–2 недель после завершения курса АБТ [39].
- Длительность применения пробиотиков в качестве дополнительной терапии инфекции *H. pylori*, как правило, соответствует продолжительности эрадикационной терапии и составляет 7–10 (в некоторых случаях 14) дней. По данным опубликованного в 2015 г. систематического обзора

и метаанализа 143 РКИ, в которых определялись наиболее эффективные схемы терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, оказалось, что в перечень наиболее благоприятных режимов эрадикации хеликобактера входит 10 или 14 дней эрадикационной терапии с добавлением пробиотиков к стандартной 3-компонентной схеме [95]. В настоящий момент только в одном метаанализе подчеркивается необходимость использования пробиотиков в течение более 2 недель [62].

При других нозологических формах, при которых пробиотики еще не включены в клинические рекомендации, длительность их применения по сведениям из клинических исследований очень сильно различалась (Таблица 2). Эта таблица приведена лишь в ознакомительных целях как пример значительного варьирования подходов к длительности назначения пробиотиков при различных нозологиях. Привести в одной таблице все нозологические формы, при которых оценивалась эффективность пробиотиков в зависимости от продолжительности их использования, не представляется возможным, поскольку в PubMed за последние 5 лет опубликовано почти 500 метаанализов и систематических обзоров по оценке применения пробиотиков, а за последний год – более 120 метаанализов. К сожалению, универсального однозначного ответа на вопрос об оптимальной продолжительности применения пробиотиков, кроме как при заболеваниях, включенных в клинические рекомендации, на текущий момент не существует.

Какие пробиотики предпочтительные и эффективнее: моноштаммовые или мультиштаммовые?

Среди пробиотиков выделяют моноштаммовые, содержащие один штамм определенного вида, мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида, и мультивидовые, состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному

Таблица 2. Изучаемая длительность применения пробиотиков при различных нозологических формах

Автор, год	Нозологическая форма	Тип публикации	Длительность применения
Zhang, 2016 [96]	Синдром раздраженного кишечника	Метаанализ 21 РКИ	от 4 до 24 недель
Zhao, 2022 [97]	Профилактика инфекций верхних дыхательных путей у детей и взрослых	Метаанализ 23 РКИ	не менее 3 месяцев
Jiang, 2020 [98]	Профилактика атопического дерматита*	Метаанализ 14 РКИ	< 6 месяцев > 6 месяцев
	Лечение атопического дерматита**	Метаанализ 11 РКИ	< 8 недель > 8 недель
Dalal, 2017 [99]	Печеночная энцефалопатия	Метаанализ 21 РКИ	от 10 дней до 180 дней
Liu, 2019 [100]	Депрессия и тревожные расстройства	Метаанализ 34 РКИ	от 8 дней до 45 недель
Sanchez, 2022 [101]	Ревматоидный артрит и спондилоартрит	Метаанализ 13 РКИ	от 8 недель до 1 года
Tao, 2020 [102]	Сахарный диабет 2 типа	Метаанализ 15 РКИ	от 6 до 12 недель

* Эффект от применения пробиотиков отмечался во всех исследованиях, однако обязательным условием профилактики атопии было назначение пробиотиков беременным женщинам и впоследствии детям.

** Выраженный эффект при оценке по шкале SCORAD отмечался только в случае применения пробиотиков в течение > 8 недель.

или к разным семействам [103]. Важно отметить, что положительный эффект на здоровье человека может быть установлен только для конкретного тестируемого(ых) штамма(ов), но не видов и не целой группы пробиотиков. Кроме этого, штаммы, используемые в мультиштаммовых и мультивидовых пробиотиках, должны быть обязательно совместимыми и, предпочтительно, синергидными или аддитивными [103, 104].

Установлено, что применение пробиотиков, содержащих несколько штаммов, эффективно при целом ряде состояний со стороны ЖКТ, таких как синдром раздраженного кишечника, острая диарея, а также для модуляции кишечной микробиоты [104]. Доказано, что комбинация лактобактерий и бифидобактерий наиболее эффективно снижает адгезию патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [105]. Убедительные доказательные данные имеются для комбинации *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) [106]. В частности, для штаммов *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 показана высокая антагонистическая активность к *Salmonella* spp. и *Campylobacter jejuni* [107, 108]. Совместное применение *L. acidophilus* и BB-12 также повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа [109]. Однако в настоящее время все же имеется недостаток информации о молекулярных механизмах синергизма между несколькими штаммами, входящими в состав одного пробиотического продукта/препарата, а понимание механизмов крайне необходимо для более специфического применения пробиотиков при соответствующих состояниях. Кроме того, помимо синергидного и аддитивного действия следует помнить и о возможном антагонизме бактерий, влияние которого на макроорганизм может быть и негативным [104].

Конечно, можно предположить, что в ближайшем будущем многоштаммовые (мультивидовые) пробиотики станут весьма перспективными, однако на текущий момент доказательная база все же более убедительна для конкретных штаммов пробиотиков или сочетания 2–3 штаммов.

У каких пациентов применение пробиотиков противопоказано?

Пробиотики считаются безопасными и хорошо переносятся. Тем не менее, существуют противопоказания к назначению пробиотиков, и имеются категории пациентов, у которых пробиотики должны использоваться с осторожностью. Так, тяжелый острый панкреатит и панкреонекроз являются противопоказаниями для использования пробиотиков (при применении пробиотиков частота инфекционных осложнений не снижается, и кроме того, увеличивается риск летального исхода) [110]. Пробиотики следует применять с осторожностью у пациентов, находящихся в критическом состоянии, у пациентов, перенесших трансплантацию солидного органа

или костного мозга, у лиц с глубокой иммуносупрессией, в частности, получающих цитостатическую или иммуносупрессивную терапию [49, 111–113]. Описаны случаи системных инфекционных осложнений, вызванных пробиотическими штаммами энтерококков, лактобактерий, а также несколько случаев бактериемии, вызванной бифидобактериями [114–119]. 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, предшествующей длительной госпитализацией, предшествующим хирургическим вмешательством, а главным предиктором летальности являлись тяжелые основные заболевания [115, 120]. Пробиотик *S. boulardii* противопоказан пациентам с установленным центральным венозным катетером из-за риска возникновения фунгемии [121].

Однако в последнее десятилетие подходы к применению пробиотиков у пациентов, например, с компрометированной иммунной системой, у лиц с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию или лучевую терапию, изменились. В частности, появились доказательные данные (метаанализы и систематические обзоры), свидетельствующие об эффективности и безопасности использования пробиотиков у данной уязвимой категории пациентов. В частности, пробиотики продемонстрировали эффективность в профилактике и лечении диареи, индуцированной химиотерапией: отмечено снижение риска развития диареи в целом на ~50% и III-IV степени – на более 80% без риска возникновения НЛР, связанных с пробиотиками [122, 123]. Прием пробиотиков способствовал снижению общей частоты послеоперационных инфекционных осложнений (как местных, так и системных) после оперативных вмешательств по поводу колоректального рака, злокачественных опухолей печени, желчных путей или поджелудочной железы на ~40–70% [124–126]. Установлено, что пробиотики эффективно снижают частоту и уменьшают тяжесть течения мукозита, индуцированного химиотерапией или лучевой терапией [127]. Пробиотики могут достоверно предотвратить возникновение диареи на фоне лучевой терапии при раке шейки матки [128] или онкологических заболеваниях других органов малого таза и брюшной полости [129, 130], и данное показание уже обсуждается в клинических рекомендациях. Так, в рекомендациях WGO по пробиотикам и пребиотикам указано, что пробиотики могут быть полезны в профилактике и лечении радиационного гастроэнтерита и колита у пациентов с опухолями брюшной полости и малого таза, получающих лучевую терапию [46]. Назначение пробиотиков у иммунокомпрометированных пациентов оказалось вполне безопасным: частота индуцированной пробиотиками бактериемии/положительного бактериологического исследования крови не превышала 0,2–0,3% [123, 131].

По данным анализа 57 клинических исследований, включавших почти 5000 взрослых пациентов с раз-

личными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекцией, пациенты в критическом состоянии, госпитализированные больные, пациенты с тяжелой травмой, заболеваниями печени и почек, аутоиммунными заболеваниями и др.), применение пробиотиков оказалось безопасным [132].

Более того, в последние годы проводятся исследования безопасности применения пробиотиков (прежде всего лактобактерий и бифидобактерий) даже у столь уязвимой категории пациентов как дети и подростки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для этого существует веское научное обоснование, ведь все больше доказательств подтверждают критическую роль микробиома кишечника в различных методах лечения рака, демонстрируя интенсивные перекрестные взаимодействия между микробиотой и иммунной системой макроорганизма [133]. У онкологических больных, получающих ТГСК, режимы кондиционирования, включающие химиотерапию, лучевую терапию и иммуносупрессивную терапию, а также антимикробную профилактику, приводят к нарушению кишечного барьера и значительным изменениям в составе микробиоты. Резкая потеря микробного разнообразия во время ТГСК является причиной усиления провоспалительного иммунного ответа и повышенного риска осложнений, связанных с трансплантацией, таких как реакция «трансплантат против хозяина», и летального исхода. Сейчас активно изучаются терапевтические последствия модуляции микробиоты с помощью пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих ТГСК [133].

В 2016 г. опубликованы результаты крупного исследования, в ходе которого за 10-летний период анализировалась частота возникновения бактериемии, вызванной наиболее часто используемыми пробиотическими микроорганизмами (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus thermophilus* и *Saccharomyces* spp.) в течение 1 года после ТГСК (n = 3796) [134]. Всего за исследуемый период частота бактериемии составила 0,5% (19 случаев), причем ни у одного пациента при бактериологическом исследовании крови не были выделены *Bifidobacterium* spp. и *S. thermophilus*. Частота бактери-

емии, вызванной *Lactobacillus* spp., составила 1,62 случая на 100000 пациенто-лет, с максимальной частотой возникновения в первые 100 дней после трансплантации (3,3 случая на 100000 пациенто-лет). Не было зарегистрировано ни одного летального исхода на фоне бактериемий, вызванных пробиотическими штаммами [134].

В исследовании, включавшем 31 ребенка после ТГСК, не было зарегистрировано случаев бактериемии, вызванной лактобактериями, при применении *Lactobacillus plantarum* в течение 7 дней до трансплантации и 14 дней после [135].

В 2019 г. опубликованы результаты ретроспективного наблюдения за 14 детьми, которым проводилась аллогенная ТГСК и которые получали пробиотики, причем 10 детям лактобактерии назначались в первые 100 дней после трансплантации [136]. У 8 из 10 пациентов возникла реакция «трансплантат против хозяина», причем у 4 – с поражением кишечника; у 5 пациентов была диагностирована инфекция, вызванная *S. difficile*. Ни у одного пациента не было зарегистрировано случаев бактериемии, вызванной *Lactobacillus* spp., несмотря на значимые нарушения целостности слизистой оболочки кишечника [136].

Резюмирую вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что пробиотики могут весьма безопасно применяться у самых разнообразных категорий пациентов, включая и уязвимые группы. Возможно, в самое ближайшее время подходы к применению пробиотиков у пациентов с выраженной иммуносупрессией будут пересмотрены.

Заключение

В данной публикации мы постарались остановиться на вопросах, наиболее часто возникающих при применении пробиотиков. Несмотря на то, что некоторые аспекты применения пробиотиков остаются еще до конца не изученными, уже сейчас мы говорим о появлении нового класса препаратов – фармабиотиков (т.е. пробиотиков, зарегистрированных как ЛС), с помощью которых можно проводить эффективную профилактику и лечение как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

Литература

1. Lee Y.K., Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol.* 1995;6:241-245. DOI: 10.1016/S0924-2244(00)89085-8
2. Probiotics Market by Product Type (Functional Food & Beverages, Dietary Supplements, and Feed), Ingredient (Bacteria and Yeast), End User (Human and Animal), Distribution Channel, and Region – Global Forecast to 2027. Available at: www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/probiotic-market-advanced-technologies-and-global-market-69.html. Accessed November, 2022.
3. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical recommendations of scientific society for the study of human microbiome and the Russian Gastroenterological Association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of

- gastroenterological diseases in children and adults. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2021;31(2):65-91. Russian. (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65-91.) DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
4. GOST R 52349-2005 Food products. Functional food products. Terms and definitions (with Amendment No. 1). Date of effect 2006-07-01. Russian. (ГОСТ Р 52349-2005. Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения (с Изменением № 1).)
 5. GOST P 55577-2013. National Standard of the Russian Federation. Specialized and functional food products. Information on distinguishing characters and efficacy. Russian. (ГОСТ Р 55577-2013. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые специализированные и функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности.)
 6. GOST R 54059-2010. National Standard of the Russian Federation. Functional food products. Functional food ingredients. Classification and general requirements. Russian. (ГОСТ Р 54059-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые функциональные. Ингредиенты пищевые функциональные. Классификация и общие требования.)
 7. TR CU 021/2011 Technical Regulation of the Customs Union "On Food Safety" of 9 December, 2011, No. 880 (as amended on 8 August, 2019). Russian. (ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» от 9 декабря 2011 года № 880 (с изменениями на 8 августа 2019 года).)
 8. SanPiN 2.3.2.1290 – 03.2.3.2. (p 2.1) «Food raw materials and food products. Hygienic requirements for the organization of dietary supplements production and turnover. Sanitary and epidemiological rules and regulations», approved by the Chief Public Health Officer of the Russian Federation on 17.04.2003 № 50. Russian. (СанПиН 2.3.2.1290 – 03.2.3.2. (п 2.1) «Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД). Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.04.2003 N 50.)
 9. Federal Law of the Russian Federation of 12 April, 2010, No. 61-FZ «On Regulation of Drugs». Russian. (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ.)
 10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 403n of 11 July, 2017, "On approval of rules for dispensing drugs for medical use, including immunobiological drugs, by pharmaceutical organisations and individual entrepreneurs licensed to conduct pharmaceutical activities" of 12 September, 2017. Russian. (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июля 2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 12 сентября 2017 г.)
 11. General pharmacopoeial article "Probiotics" OFS.1.7.1.0008.15 of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian. (Общая фармакопейная статья «Пробиотики» ОФС.1.7. 1.0008.15 Министерства здравоохранения РФ.)
 12. Lee E.S., Song E.J., Nam Y.D., Lee S.Y. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to pharmabiotics. J Microbiol. 2018;56(11):773-782. DOI: 10.1007/s12275-018-8293-y
 13. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
 14. Shanahan F., Stanton C., Ross P., Hill C. Pharmabiotics, bioactives from mining host-microbe-dietary interactions. Funct Food Rev. 2009;1:20-25.
 15. LeBegue C.E., Love B.L., Wyatt M.D. Microbes as drugs: the potential of pharmabiotics. Pharmacotherapy. 2020;40(2):102-106. DOI: 10.1002/phar.2357
 16. Hill C. Probiotics and pharmabiotics: alternative medicine or an evidence-based alternative? Bioeng Bugs. 2010;1(2):79-84. DOI: 10.4161/bbug.1.2.10796
 17. D'Aimmo M.R., Modesto M., Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. Int J Food Microbiol. 2007;115(1):35-42. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.003
 18. Klare I., Konstabel C., Werner G., Huys G., Vankerckhoven V., Kahlmeter G., et al. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. J Antimicrob Chemother. 2007;59(5):900-912. DOI: 10.1093/jac/dkm035
 19. Anisimova E.A., Yarullina D.R. Antibiotic resistance of *Lactobacillus* strains. Curr Microbiol. 2019;76(12):1407-1416. DOI: 10.1007/s00284-019-01769-7
 20. Comunian R., Daga E., Dupré I., Paba A., Devirgiliis C., Piccioni V., et al. Susceptibility to tetracycline and erythromycin of *Lactobacillus paracasei* strains isolated from traditional Italian fermented foods. Int J Food Microbiol. 2010;138(1-2):151-156. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.11.018

21. Masco L., Van Hoorde K., De Brandt E., Swings J., Huys G. Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium* strains from humans, animals and probiotic products. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):85-94. DOI: 10.1093/jac /jac/dkl197
22. Moubareck C., Gavini F., Vaugien L., Butel M.J., Doucet-Populaire F. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):38-44. DOI: 10.1093/jac/dkh495
23. Xu J., Liu X., Yang B., Li Z. [Antimicrobial susceptibility of probiotics]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2008;37(3):354-356. PMID: 18646539.
24. Neut C., Mahieux S., Dubreuil L.J. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect.* 2017;47(7):477-483. DOI: 10.1016/j.medmal.2017.07.001
25. McFarland L.V. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(Suppl. 2):S85-90. DOI: 10.1093/cid/civ054
26. Adams C.A. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):37-46. DOI: 10.1017/S0954422410000090
27. 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
28. 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
29. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1361
30. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., Bartolozzi F., Capelli G., Gasbarrini G., 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
31. Szajewska H., Ruszczyński 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
32. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3
33. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman 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
34. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., Martzen M.R., Vandvik P.O., Thorlund K., 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
35. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
36. Szajewska H., Kotodziej 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
37. Jafarnejad S., Shab-Bidar S., Speakman J.R., Parastui K., Daneshi-Maskooni M., Djafarian K. 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
38. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. 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
39. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., 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
40. 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):21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021
41. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
42. Ma Y., Yang J.Y., Peng X., Xiao K.Y., Xu Q., Wang C. Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. *J Dig Dis.* 2020;21(2):69-80. DOI: 10.1111/1751-2980.12839
43. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespe C., Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(8):e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043054
44. Liao W., Chen C., Wen T., Zhao Q. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(6):469-480. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001464

45. Williams Zhang L., Zeng X., Guo D., Zou Y, Gan H., Huang X. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (> 65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):562. DOI: 10.1186/s12877-022-03257-3
46. WGO Practice Guideline. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2012. Available at: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics. Accessed November 16, 2022.
47. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., 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
48. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J., et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017. Available at: www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf. Accessed November 16, 2022.
49. Williams N.T. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(6):449-458. DOI: 10.2146/ajhp090168
50. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., 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
51. Vermeille J., Cunningham M., Dederding J.P., Girard L., Baumann R., Zelger G., et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(3):216-219. PMID: 11981460.
52. Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter.* 2008;13(6):572-576. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x
53. 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. PMID: 26131283.
54. Bulgakov S.A. Side effects of antihelicobacter therapy. *Almanac of clinical medicine.* 2006;14:20-23. Russian. (Булгаков С.А. Побочные эффекты при антихеликобактерной терапии. *Альманах клинической медицины.* 2006;14:20-23.)
55. Marteau P., Rambaud J.C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol Rev.* 1993;12:207-220. DOI: 10.1111/j.1574-6976.1993.tb00019.x
56. Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2019;21(3):196-206. Russian. (Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(3):196-206.) DOI: 10.36488/cma.2019.3.196-206
57. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., Chen S.Y., Xie Y.T., Deng Y., 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
62. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):707-716. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
63. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345-4357. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
64. Lü M., Yu S., Deng J., 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
65. 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
66. Fang H. R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. 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

67. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: a network meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
68. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., 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
69. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2). Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66860>.
70. Ouwehand A.C., Forssten S., Hibberd A.A., Lyra A., Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Ann Med*. 2016;48(4):246-255. DOI: 10.3109/07853890.2016.1161232
71. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., 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
72. Shim Y.H., Lee S.J., Lee J.W. Antimicrobial activity of lactobacillus strains against uropathogens. *Pediatr Int*. 2016;58(10):1009-1013. DOI: 10.1111/ped.12949
73. Allen-McFarlane R.S. *Lactobacillus parafarraginis* KU495926 inhibits multi-drug resistant and extended spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacteria. Proceedings of ASM Microbe; June 1-5, 2017; New Orleans.
74. Romário Silva D., de Cássia Orlandi Sardi J., de Souza Pitangui N., Magri Roque S., Cristina Barbosa da Silva A., Luiz Rosalen P. Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: current reality and future directions. *J Functional Foods*. 2020;73:104080. DOI: 10.1016/j.jff.2020.104080
75. Zimmermann P., Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect*. 2019;79(6):471-489. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.10.008
76. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56-66. DOI: 10.1038/ismej.2007.3
77. Sjölund M., Tano E., Blaser M.J., Andersson D.I., Engstrand L. Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1389-1393. DOI: 10.3201/eid1109.050124
78. Jakobsson H., Wreiber K., Fall K., Fjelstad B., Nyrén O., Engstrand L. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(9):757-763. DOI: 10.1080/00365540701299608
79. Löfmark S., Jernberg C., Jansson J.K., Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1160-1167. DOI: 10.1093/jac/dkl420
80. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280
81. Zaura E., Brandt B.W., Teixeira de Mattos M.J., Buijs M.J., Caspers M.P., Rashid M.U., et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *MBio*. 2015;6(6):e01693-15. DOI: 10.1128/mBio.01693-15
82. Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255-1265. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
83. Elvers K.T., Wilson V.J., Hammond A., Duncan L., Huntley A.L., Hay A.D., et al. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(9):e035677. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035677
84. Nel Van Zyl K., Matukane S.R., Hamman B.L., White-law A.C., Newton-Foot M. Effect of antibiotics on the human microbiome: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(2):106502. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106502
85. Farnworth E.R. The evidence to support health claims for probiotics. *J Nutr*. 2008;138(6):1250S-1254S. DOI: 10.1093/jn/138.6.1250S
86. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: an evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209205. DOI: 10.1371/journal.pone.0209205
87. Ouwehand A.C. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes*. 2017;8(2):143-151. DOI: 10.3920/BM2016.0140
88. Hamilton-Miller J.M.T. Probiotics – panacea or nostrum? *Nutrition Bulletin*. 1996;21:199-208. DOI: 10.1111/j.1467-3010.1996.tb00853.x
89. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L., 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
90. Näse L., Hatakka K., Savilahti E., Saxelin M., Pönkä A., Poussa T., 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

91. Basu S., Chatterjee M., Ganguly S., Chandra P.K. 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
92. Basu S., Paul D.K., Ganguly S., Chatterjee M., Chandra P.K. 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
93. Kligler B., Cohrsen A. Probiotics. *Am Fam Physician.* 2008;78(9):1073-1078. PMID: 19007054.
94. Stavropoulou E., Bezirtzoglou E. Probiotics in medicine: a long debate. *Front Immunol.* 2020;11:2192. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02192
95. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M., Yuan J.Q., Zhang C., et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4052. DOI: 10.1136/bmj.h4052
96. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. DOI: 10.1186/s12876-016-0470-z
97. Zhao Y., Dong B.R., Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub4
98. Jiang W., Ni B., Liu Z., Liu X., Xie W., Wu I.X.Y., et al. The role of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Drugs.* 2020;22(5):535-549. DOI: 10.1007/s40272-020-00410-6
99. Dalal R., McGee R.G., Riordan S.M., Webster A.C. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD008716. DOI: 10.1002/14651858.CD008716.pub3
100. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:13-23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023
101. Sanchez P., Letarouilly J.G., Nguyen Y., Sigaux J., Barnette T., Czernichow S., et al. Efficacy of probiotics in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2022;14(2):354. DOI: 10.3390/nu14020354
102. Tao Y.W., Gu Y.L., Mao X.Q., Zhang L., Pei Y.F. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2020;18(1):30. DOI: 10.1186/s12967-020-02213-2
103. Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – a comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 2004;96(3):219-233. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.05.012
104. Kwoji I.D., Aiyegoro O.A., Okpeku M., Adeleke M.A. Multi-strain probiotics: synergy among isolates enhances biological activities. *Biology (Basel).* 2021;10(4):322. DOI: 10.3390/biology10040322
105. Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J., Salminen S. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: *in vitro* adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):570-575. PMID: 17077078.
106. Andreeva I.V., Stetsiuk O.U. Efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium lactis* BB-12 combination in gastroenterology, pediatrics and allergology. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2016;18(2):113-124. Russian. [Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(2):113-124.]
107. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol.* 2009;191(8):623-630. DOI: 10.1007/s00203-009-0491-x
108. Tabasco R., García-Cayuela T., Peláez C., Requena T. *Lactobacillus acidophilus* La-5 increases lactacin B production when it senses live target bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2009;132(2-3):109-116. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.04.004
109. Kekkonen R. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria in healthy adults. *Academic Dissertation.* Helsinki. 2008. 122 p.
110. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., et al. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. 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
111. Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1256-1264; quiz 1446-7. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1256
112. Natural Medicines Comprehensive Database. *Lactobacillus* monograph. Available at: www.naturaldatabase.com. Accessed November 21, 2022.
113. Stadlbauer V. Immunosuppression and probiotics: are they effective and safe? *Benef Microbes.* 2015;6(6):823-828. DOI: 10.3920/BM2015.0065
114. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H., Saxelin M., Vaara M., Ruutu P., et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1155-1160. DOI: 10.1086/342912

115. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S., Poussa T., Saxelin M., Valtonen V., et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis*. 2004;38:62-69. DOI: 10.1086/380455
116. Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W., Marteau P., Schrezenmeir J., Vaara M., et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*. 2003;36:775-780. DOI: 10.1086/368080
117. Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J.N., Suttrop M.J., et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;(200):1-645. PMID: 23126627.
118. Esaiassen E., Hjerde E., Cavanagh J.P., Simonsen G.S., Klingenberg C. Bifidobacterium bacteremia: clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2234-2248. DOI: 10.1128/JCM.00150-17
119. Weber E., Reynaud Q., Suy F., Gagneux-Brunon A., Carricajo A., Guillot A., et al. *Bifidobacterium* species bacteremia: risk factors in adults and infants. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):482-484. DOI: 10.1093/cid/civ347
120. Gouriet F., Million M., Henri M., Fournier P.E., Raoult D. *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
121. Munoz P., Bouza E., Cuenca-Estrella M., Eiros J.M., Pérez M.J., Sánchez-Somolinos M., et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1625-1634. DOI: 10.1086/429916
122. Lu D., Yan J., Liu F., Ding P., Chen B., Lu Y., et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(4):701-710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005
123. Hassan H., Rompola M., Glaser A.W., Kinsey S.E., Phillips R.S. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer*. 2018;26(8):2503-2509. DOI: 10.1007/s00520-018-4216-z
124. Chen C., Wen T., Zhao Q. Probiotics used for postoperative infections in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5734718. DOI: 10.1155/2020/5734718
125. Ouyang X., Li Q., Shi M., Niu D., Song W., Nian Q., et al. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(3):459-469. DOI: 10.1007/s00384-018-3214-4
126. Tang G., Zhang L., Huang W., Wei Z. Probiotics or synbiotics for preventing postoperative infection in hepatopancreatobiliary cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2022;74(10):3468-3478. DOI: 10.1080/01635581.2022.2089698
127. Shu Z., Li P., Yu B., Huang S., Chen Y. The effectiveness of probiotics in prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2020;102:104559. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104559
128. Qiu G., Yu Y., Wang Y., Wang X. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;65:61-69. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.03.015
129. Wang Y.H., Yao N., Wei K.K., Jiang L., Hanif S., Wang Z.X., et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1246-1253. DOI: 10.1038/ejcn.2016.102
130. Devaraj N.K., Suppiah S., Veetil S.K., Ching S.M., Lee K.W., Menon R.K., et al. The Effects of probiotic supplementation on the incidence of diarrhea in cancer patients receiving radiation therapy: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2019;11(12):2886. DOI: 10.3390/nu11122886
131. Redman M.G., Ward E.J., Phillips R.S. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1919-1929. DOI: 10.1093/annonc/mdu106
132. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., Morelli L., Cabana M., Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes*. 2015;6(1):3-17. DOI: 10.3920/BM2014.0079
133. Ciernikova S., Kasperova B., Drgona L., Smolkova B., Stevurkova V., Mego M. Targeting the gut microbiome: an emerging trend in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Rev*. 2021;48:100790. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100790
134. Cohen S.A., Woodfield M.C., Boyle N., Stednick Z., Boeckh M., Pergam S.A. 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
135. Ladas E.J., Bhatia M., Chen L., Sandler E., Petrovic A., Berman D.M., 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
136. 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