

27. Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (10): 1582–8.
28. Сузян Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
29. Cberbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
30. Ардатская М.Д. Исследование содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры в норме и патологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
31. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М. Трофические, регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма. *Клин. медицина*. 1991; 7: 24–8.
32. Clyne PS, Kulczycki A. Human breast milk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? *Pediatrics* 1991; 87: 439–44.
33. Vik T, Grote V, Escribano J et al. European Childhood Obesity Trial Study Group. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr* 2009; 98 (8): 1344–8.
34. Sbenassa ED, Brown M-J. Maternal Smoking and Infantile Gastrointestinal Dysregulation: The Case of Colic. *Pediatrics* 2004; 114 (4): e497–e505.
35. Хавкин А.И. Младенческие кишечные колики. *Педиатрия*. 2007; 2: 105–7.
36. Canivet C, Ostergren PO, Jakobsson I, Hagander B. Higher risk of colic in infants of nonmanual employee mothers with a demanding work situation in pregnancy. *Int J Behav Med* 2004; 11 (1): 37–47.
37. Canivet C. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional». *Acta Paediatr* 2000; 89: 13–7.
38. Регистр Лекарственных Средств России. РЛС – 2013,21 (Электронная Энциклопедия Лекарств). РЛС-Патент.

Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах

Позиция рабочей группы Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам

Рабочей группой представлены рекомендации по применению про- и пребиотиков при острых гастроэнтеритах (ОГ) у первоначально здоровых новорожденных и детей, основанные на систематическом обзоре результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований (РКИ). Рекомендации формулировались только в случае наличия достоверных данных минимум двух РКИ.

ОГ был определен Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – ESPGHAN) как изменение консистенции стула (несформированный или жидкий) и/или повышение частоты его эвакуации (обычно 3 и более раз в сутки) с или без сопровождающих данное состояние лихорадки или рвоты (рекомендации 1а). Длительность диареи менее 7 сут и не дольше 14 дней.

Ключевым элементом лечения ОГ является проведение регидратационной терапии, которую следует назначать как можно раньше. Как правило, в большинстве случаев ОГ нет необходимости в лекарственной терапии, однако применение некоторых препаратов может повлиять на длительность заболевания и выраженность симптомов. Отдельно от медикаментозных средств, применяемых при ОГ, находятся пробиотики, представляющие собой «живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах могут приносить пользу для здоровья хозяина» и сокращать длительность и выраженность симптомов.

Следует отметить, что данные рекомендации не распространяются на детей, входящих в группы риска, например, с хронической патологией или иммунодефицитными состояниями. Главный акцент сделан на 6 систематических группах микроорганизмов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Vacillus*). Поскольку существуют сотни разных пробиотиков (однокомпонентных или их комбинаций), которые применяются только локально в определенных странах, решение о включении конкретного пробиотика в рекомендации основывалось на наличии его в европейских странах. По этой же причине *Lactobacillus acidophilus* LB, инaktivированные нагреванием, также были включены в рекомендации, несмотря на то что они не попадают в рамки определения пробиотиков. Рабочей группой было выявлено, что ряд брендов, в зависимости от

страны-производителя, могут иметь разные составы. Кроме того, таксономический состав пробиотических микроорганизмов мог отличаться в зависимости от производителей.

Основными критериями оценки эффективности пробиотиков были объем стула, продолжительность диареи (время до ее прекращения), учитывались частота госпитализаций, продолжительность пребывания ребенка в стационаре, прибавка массы тела после регидратации, эпизодов рвоты.

В рекомендациях рабочей группой для оценки использовалась GRADE-система, включающая 4 категории качества доказательств (высокая, средняя, низкая и очень низкая) и 2 категории силы рекомендации (сильная и слабая). Определение качества доказательств базировалось на наличии РКИ или систематических обзоров РКИ.

С учетом всех данных пробиотики подразделяются на следующие категории (см. таблицу):

- с положительными рекомендациями;
- с отрицательными рекомендациями;
- с недостаточным количеством доказательств, чтобы иметь рекомендации.

Общие вопросы

Одним из самых крупных метаанализов, оценивающих применение пробиотиков в терапии ОГ, является Кокрановский обзор (июль 2010 г.). Изначально в нем собраны данные 63 РКИ, в которых оценивалась эффективность пробиотиков для лечения острой инфекционной диареи у пациентов всех возрастов. Пробиотики уменьшают длительность диареи примерно на 1 день (35 РКИ; n=4555; средний диапазон – СД – 25 ч; 95% доверительный интервал – ДИ 16–34) и риск диареи продолжительностью 4 дня и более (29 РКИ; n=2853; относительный риск – ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53). Большинство исследований (56 РКИ) были проведены у новорожденных и детей младшего возраста. В 46 РКИ изучался 1 пробиотик, в 17 РКИ – сочетание от 2 до 8 пробиотиков. Тремя наиболее часто исследуемыми пробиотиками были *Lactobacillus GG* (13 РКИ), *Saccharomyces boulardii* (10 РКИ) и *Enterococcus lactis acid SF68* (5 РКИ).

Эффективность остальных пробиотиков или их комбинаций изучалась в 3 и менее исследованиях. В целом качество доказательств было достаточно низким, а методологические ограничения включали недостаточ-

Пробиотики для лечения ОГ			
Пробиотики с положительными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендации	Доза
<i>Lactobacillus GG</i>	Низкое	Сильная	≥10 ¹⁰ КОЕ в день (как правило, 5–7 дней)
<i>S. boulardii</i>	Низкое	Сильная	250–750 мг/сут (обычно 5–7 дней)
<i>L. reuteri DSM 17 938</i>	Очень низкое	Слабая	От 10 ⁸ до 4×10 ⁸ (обычно 5–7 дней)
<i>L. acidophilus LB</i> (инактивированные нагреванием)	Очень низкое	Слабая	Мин. 5 доз по 10 ¹⁰ КОЕ>48 ч; макс. 9 доз 10 ¹⁰ КОЕ в течение 4,5 дня
Пробиотики с отрицательными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендации	Причина
<i>E. faecium</i> (SF68 деформации)	Низкое	Сильная	Вопросы безопасности (возможность получения ванкомицинорезистентных генов)
Пробиотики с недостаточностью доказательств для вынесения рекомендации			Качество доказательств
Отсутствие данных <i>B. lactis BB12</i>			Не применимо
Методологические проблемы <i>E. coli Nissle 1917</i>			Очень низкое
Отсутствует спецификация по штаммам <i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus, B. bifidum</i> <i>L. acidophilus, B. infantis</i>			Очень низкое Очень низкое Очень низкое
Доступно только одно РКИ <i>Bacillus clausii</i> (штаммы O/C84, N/R84, T84, SIN84) <i>B. lactis BB12</i> и <i>S. thermophilus TH4</i> <i>L. acidophilus rhamnosus 573L/1, 573L/2, 573L/3</i> <i>L. helveticus r0052</i> и <i>L. rhamnosus R0011</i> <i>L. paracasei</i> штамм ST11 <i>L. delbrueckii var bulgaricus, L. acidophilus, S. thermophilus, B. bifidum</i> (штаммы LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 и LMG-P 17500)			Очень низкое Очень низкое Умеренное Очень низкое Умеренное Очень низкое
Только 1 РКИ доступен, нет идентификации штамма <i>B. mesentericus, C. butyricum</i> и <i>E. faecalis</i> <i>L. acidophilus, L. paracasei, L. bulgaricus, L. plantarum, B. breve, B. infantis, B. longum, S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus, L. rhamnosus, B. longum</i> и <i>S. boulardii</i>			Очень низкое Очень низкое Умеренное

ную рандомизацию. В ряде исследований отсутствовали группы плацебо, применялись разные определения диареи и ее продолжительности.

Пробиотики с позитивными рекомендациями *Lactobacillus GG*

Согласно данным Кохрановского обзора (июль 2010 г.) использование *Lactobacillus GG* уменьшает продолжительность диареи (11 РКИ; n=2072; СД 27 ч; 95% ДИ -41--13), среднюю частоту стула на 2-й день (6 РКИ; n=1335; СД 0,08; 95% ДИ -1,3--0,2), а также риск диареи продолжительностью 4 дня и более (4 РКИ; n=572; ОР 0,6; 95% ДИ 0,4--0,9).

Более современные систематические обзоры (поиск данных – май 2013 г.) сконцентрированы на исследованиях по использованию *Lactobacillus GG* для лечения ОГ у детей. Выявлено 15 РКИ с участием 2963 детей. По сравнению с контрольной группой при применении *Lactobacillus GG* общий объем стула оставался неизменным (2 РКИ; n=303; СД 8,97 мл/г; 95% ДИ -86,26–104,2). Однако комбинированные данные 11 РКИ (n=2444) доказали, что при применении *Lactobacillus GG* значительно сокращается продолжительность диареи по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (СД -1,05 дня; 95% ДИ -1,7--0,4). Использование *Lactobacillus GG* более эффективно в суточной дозе 10¹⁰ КОЕ и более (8 РКИ; n=14 884; СД -1,1 дня; 95% ДИ -1,9--0,3) по сравнению с приемом суточной дозы менее 10¹⁰ КОЕ (3 РКИ; n=956; СД 0,9 дня; 95% ДИ -2,5--0,7). Применение *Lactobacillus GG* эффективно у детей, проходящих лечение в странах Европы (5 РКИ; n=744; СД 1,3 дня; 95% ДИ -2,0--0,5); в странах за пределами европейского региона разница между группой *Lactobacillus GG* и контрольной группой имела пограничную статистическую значимость (6 РКИ; n=1700; СД -0,9; 95% ДИ -1,8--0,08).

Однако качество доказательств было снижено из-за методологических ограничений многих исследований, включенных в обзор. Ограничения были связаны

в основном с нечеткой рандомизацией, отсутствием плацебо-контроля в некоторых исследованиях и использованием разных определений диареи.

Рекомендация рабочей группы: использование *Lactobacillus GG* может рассматриваться как дополнение к регидратации в терапии ОГ у детей.

Saccharomyces boulardii

S. boulardii рекомендованы к применению в качестве дополнения к регидратации при лечении детей с ОГ. На основании результатов одного метаанализа (поиск данных – август 2009 г.) из 9 РКИ (n=1117) исследователи пришли к выводу, что у ранее здоровых новорожденных и детей использование *S. boulardii* уменьшает длительность диареи примерно на 1 день. Кохрановский обзор (поиск данных – июль 2010 г.) продемонстрировал, что использование *S. boulardii* снижает риск длительности диареи более 4 дней (6 РКИ; n=606; ОР 0,37; 95% ДИ 0,2–0,65; NNT 3; 95% ДИ 2–3). Наконец, авторы последнего пересмотра (октябрь 2011 г.) включили 13 РКИ, которые были проведены в Европе (в основном в Турции, 1 исследование проведено в Италии) и некоторых неевропейских странах (Аргентине, Боливии, Кубе, Индии, Мексике, Мьянме, Пакистане). Суточная доза *S. boulardii* варьировала в пределах 250–750 мг. Ни в одном из исследований не оценивался эффект *S. boulardii* на объем стула. По сравнению с плацебо или отсутствием терапии, использование *S. boulardii* значительно снижает продолжительность диареи (11 РКИ; n=1306; СД -0,99 дня; 95% ДИ -1,4--0,6) и риск развития диареи на 3-й день (9 РКИ; n=1128; ОР 0,52; 95% ДИ 0,4–0,65). У госпитализированных детей использование *S. boulardii* сокращает продолжительность госпитализации (n=449; СД -0,8 дня; 95% ДИ -1,1--0,5).

Однако качество доказательств было снижено из-за методологических ограничений, в основном связанных с нечеткой рандомизацией, разными определениями диареи.

Рекомендация рабочей группы: *S. boulardii* могут быть использованы в качестве дополнения к регидратации при ведении детей с ОГ.

***Lactobacillus reuteri* DSM 17 938 (и оригинальный штамм ATCC 55 730)**

Достаточно давно известно, что *L. reuteri* ATCC 55 730 имеет умеренный клинический эффект при лечении детей с ОГ. Однако ввиду того, что штаммы этих микроорганизмов могли потенциально переносить резистентность к тетрациклину и линкомицину, они были заменены на новый штамм *L. reuteri* ATCC 17 938, не содержащих нежелательные плазмиды. Биоэквивалентность *L. reuteri* ATCC 55 730 и *L. reuteri* DSM 17 938 установлена в исследованиях *in vitro*, также подтверждено сходство в отношении хромосомного набора генов, характеристик колоний и морфологии клеток и других свойств.

В систематическом обзоре за 2013 г., разработанном специально для этих рекомендаций, оценивались данные об эффективности *L. reuteri* DSM 17 938 и исходного штамма *L. reuteri* ATCC 55 730 при лечении ОГ у детей. Два РКИ (n=196) проводились с применением *L. reuteri* DSM 17 938 и 3 РКИ (n=156) – *L. reuteri* ATCC 55 730 у госпитализированных детей в возрасте 3–60 мес. Ни в одном из исследований не оценивалось влияние *L. reuteri* на объем стула. По сравнению с плацебо или отсутствием лечения использование DSM 17 938 значительно сокращало продолжительность диареи (СД -32 ч; 95% ДИ -41--24) и увеличивало шанс на выздоровление на 3-й день (ОР 3,5; 95% ДИ 1,2–10,8, модель случайных эффектов). Аналогичные результаты были получены при применении исходного штамма *L. reuteri* ATCC 55 730. Таким образом, в совокупности систематический обзор и метаанализ РКИ показали, что основные свойства *L. reuteri* DSM 17 938 сходны с таковыми оригинального штамма *L. reuteri* ATCC 55 730. Полученные результаты распространяются только на госпитализированных детей. В исследованиях также определялись нарушения методологии.

Рекомендация рабочей группы: *L. reuteri* DSM 17 938 рассматривается в качестве дополнения к регидратации при ведении детей с ОГ.

Инактивированные нагреванием *Lactobacillus acidophilus* LB

Эффективность штамма *L. acidophilus* LB, инактивированного высокой температурой, оценивали в 1 систематическом обзоре в 2013 г., разработанном специально для этого руководства. Были проанализированы данные 4 РКИ с участием 305 детей в возрасте 1–48 мес, находившихся как в стационаре, так на амбулаторном лечении. Ежедневное потребление *L. acidophilus* LB варьировалось в общей сложности от 5 доз 10^{10} КОЕ более 48 ч до 8 доз 10^{10} КОЕ более 3 дней и 9 доз 10^{10} КОЕ в течение максимум 4,5 дня. Одно исследование было проведено в Европе (Франция), остальные в Эквадоре, Перу и Таиланде.

Ни в одном из исследований не оценивалось влияние *L. acidophilus* LB на объем стула. Объединенные результаты 3 РКИ (n=224) продемонстрировали, что применение *L. acidophilus* LB в условиях стационара значительно сокращает продолжительность диареи по сравнению с плацебо (СД -21,6 ч; 95% ДИ -26,5--16,6). Одно исследование проводилось с участием амбулаторных пациентов и не показало эффекта от приема *L. acidophilus* LB на уменьшение продолжительности диареи. Шансы для проведения терапии на 3-й день были одинаковыми в обеих группах (2 РКИ; n=144; отношение шансов – ОШ 1,03; 95% ДИ 0,88–1,2). Однако прием *L. acidophilus* LB увеличивает шанс на выздоровление на 4-й день (2 РКИ; n=153; ОШ 1,44; 95% ДИ 1,20–1,73). Авторы исследования пришли к выводу, что существует ограниченное количество доказательных данных, чтобы рекомендовать эти микроорганизмы для лечения диареи у детей. В исследованиях также определялись нарушения методологии. Необходимо

отметить, что инактивированные при нагревании *L. acidophilus* LB традиционно сравниваются с пробиотическими препаратами, несмотря на то что они не попадают под классическое определение пробиотиков.

Рекомендация рабочей группы: инактивированные при нагревании *L. acidophilus* LB могут рассматриваться в качестве дополнения к регидратации при ведении детей с ОГ.

Пробиотики с отрицательными рекомендациями

***Enterococcus faecium* (штамм SF68)**

В ряде РКИ оценивались эффекты *E. faecium* SF68 (30–36). Анализ подгрупп Кохрановского обзора (2010 г.) продемонстрировал, что *Enterococcus LAB SF68* снижает риск продолжительной диареи на 4 дня и более (4 РКИ; n=333; ОР 0,21; 95% ДИ 0,08–0,52). Однако в исследовании *in vitro* было показано, что штамм *E. faecium* SF68 может получать гены резистентности к ванкомицину.

Учитывая, что риск подобной передачи в естественных условиях не может быть исключен, рабочая группа приняла решение – пробиотики, в состав которых входят микроорганизмы, а вопрос безопасности их применения остается открытым, не должны использоваться у детей.

Рекомендация рабочей группы: *E. faecium* SF68 не следует использовать при лечении детей с ОГ из-за проблем безопасности.

Пробиотики с недостаточным количеством доказательных данных для рекомендации

Отсутствуют данные

***Bifidobacterium lactis* Bb12**

Нет РКИ, в которых оценивали эффект исключительно ведения *B. lactis* Bb12.

Проблемы методологии

***Escherichia coli* Nissle 1917**

Были идентифицированы 2 РКИ с использованием *E. coli* Nissle 1917. В первом многоцентровом (Российская Федерация, Украина) оценивались эффективность и безопасность *E. coli* Nissle 1917 у 113 детей в возрасте от 2 до 47 мес с острой диареей длительностью менее 3 дней, без обезвоживания или с умеренным обезвоживанием, лечившихся амбулаторно. При применении *E. coli* Nissle 1917 отмечалось сокращение продолжительности диареи по сравнению с плацебо на 2,3 дня (медиана 2,5 дня против 4,8 дня соответственно; $p < 0,05$). При использовании *E. coli* Nissle 1917 была более высокая скорость ответа на лечение в течение 10 дней (определялась как уменьшение частоты стула до 3 водянистых выделений или жидкого стула в сутки на протяжении 2 дней) в сравнении с группой плацебо (52 из 55 против 39 из 58 соответственно; ОР 1,4; 95% ДИ 1,16–1,7). В данном исследовании отмечен ряд общих методологических ограничений, требующих осторожности при интерпретации результатов.

Во 2-м многоцентровом РКИ (РФ, Украина) принимал участие 151 ребенок в возрасте 1–47 мес с острой диареей, которая сохранялась более 4 дней подряд, но менее 14 дней и с умеренным обезвоживанием. При этом отмечалось сокращение продолжительности диареи по сравнению с приемом плацебо на 3,3 дня (в среднем 2,4 дня против 5,7 дня соответственно; $p < 0,05$). Ответ на лечение был приблизительно одинаковый как в основной, так и контрольной группе на 7-й день (у 59 из 75 против 45 из 76 соответственно), но процент ответа был выше в группе *E. coli* Nissle 1917 по сравнению с плацебо на 14-й день (70 из 75 против 50 из 76 соответственно; $p < 0,05$) и на 21-й день (74 из 75 против 54 из 76 соответственно; $p < 0,05$). В этом исследовании также прослеживались некоторые проблемы методологии, касающиеся оценки результатов лечения.

В совокупности полученные выводы не могут быть достаточно надежными для формирования рекомендаций в отношении применения *E. coli* Nissle 1917 при ОГ.

Отсутствие штамм-специфичности микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus*

По результатам 1 индийского РКИ (n=98), у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет обнаружили несущественные различия в продолжительности диареи между группами, получавшими инактивированные нагреванием *L. acidophilus* (штамм не указан) и плацебо (2,26±0,06 ч против 2,32±0,06 ч соответственно; СД 0,04 дня; 95% ДИ 0,03–0,05). Не обнаружено значимых различий между группами по вторичным исходам (уменьшение пероральной и внутривенной регидратации, частоты стула, сокращение времени для регидратации и пребывания в стационаре, прибавки массы тела).

Еще в одном РКИ, проведенном в Иране (n=80), у детей были обнаружены несущественные различия между группой, получавшей *L. acidophilus* (штамм не указан) в качестве дополнительного лечения в дозе 10×10⁹ КОЕ (штамм не указан, неясно, живые или инактивированные; n=40), и группой плацебо – в среднем частота стула на 2-й день (4,0±3,2 против 4,0±3,6 соответственно; СД 0,0; 95% ДИ от -1,49 до 1,49) и на 3-й день (1,4±2,6 против 2,3±2,6 соответственно; СД -0,90; 95% ДИ от -2,04 до 0,24).

В основной группе детей по сравнению с группой плацебо отмечалось значительное снижение продолжительности пребывания в стационаре (3,4±0,9 дня против 3,9±1,2 дня соответственно; СД -0,6; 95% ДИ -1,04–0,16). Авторы сообщили о значительном сокращении продолжительности диареи в группе *L. acidophilus* (p=0,037), но данные, подтверждающие эти результаты, представлены не были. Из-за низкого качества методологии исследований формулирование рекомендаций было невозможным.

Lactobacillus acidophilus и *Bifidobacterium bifidum*

В 2 РКИ оценивалась эффективность *L. acidophilus* и *B. bifidum*. Первое исследование было проведено у 62 стационарных больных в возрасте 6–36 мес с острой, бескровной, небактериальной диареей продолжительностью менее 2 дней. По сравнению с группой плацебо при применении *L. acidophilus* и *B. bifidum* (спецификация штаммов не уточняется) в дозе 3×10⁹ КОЕ в течение 5 дней уменьшались продолжительность диареи (4,5±0,8 дня против 3,4±0,8 дня соответственно; p=0,027), частота дефекации (p=0,042) и продолжительность пребывания в стационаре (2,7±0,6 дня против 2,1±0,7 дня соответственно; p=0,033).

Еще в одном двойном слепом РКИ, проведенном в Таиланде (n=67), у детей в возрасте от 2 мес до 7 лет с острой диареей было отмечено, что по сравнению с плацебо применение *L. acidophilus* и *B. bifidum* (без спецификации штамма) при разных температурных режимах (4°C или при комнатной температуре) приводит к уменьшению продолжительности диареи [медиана 51,5 (43) против 28 (30) против 26,5 (38), соответственно; p<0,01] и частоты стула (p<0,01). Вторичные исходы, в частности общий объем инфузионной терапии и продолжительность госпитализации, в группах существенно не отличались. Оригинальность этого исследования в том, что была показана равнозначная эффективность для пробиотиков независимо от температуры их хранения (4°C или при комнатной температуре). К сожалению, не была проанализирована жизнеспособность штаммов. Отмечены отклонения по методологии РКИ, но отсутствие рекомендаций связано с тем, что не были указаны штаммы микроорганизмов.

Lactobacillus acidophilus и *Bifidobacterium infantis*

С данными пробиотиками отмечено 2 открытых РКИ. В 1-м исследовании, которое было проведено в Тайване (n=100), у детей с ОГ в возрасте 6–60 мес, находившихся на стационарном лечении, эффективность лиофилизированных *L. acidophilus* и *B. infantis* (штаммы

не представлены), применяемых в течение 4 дней, оценивалась в дозе 3×10⁹ КОЕ. По сравнению с контрольной группой применение пробиотиков приводило к значительному сокращению продолжительности диареи (86,4±19,2 ч против 74,4±16,8 ч соответственно; СД -12 ч; 95% ДИ -19–-5) и частоты диареи на 1 и 2-й дни госпитализации (p<0,01).

Второе исследование было проведено в Таиланде (n=71) у детей в возрасте 1–24 мес с острой водянистой диареей. По сравнению с контрольной группой лечения в группе, в которой дополнительно назначали прием живых *L. acidophilus* и *B. infantis* (спецификация по штаммам отсутствовала) в дозе 6×10⁹ КОЕ/сут в течение 2 дней, значительно снижалась продолжительность диареи (69,6±41 ч против 38,4±17 ч соответственно; СД -31,2 ч; 95% ДИ -46–-17); но влияния на частоту стула и продолжительность госпитализации выявлено не было.

Поскольку отсутствовали данные по штаммам микроорганизмов, рекомендации по этим пробиотикам не составлялись.

Доступно только одно РКИ

Bifidobacterium lactis (B12) и *Streptococcus thermophilus* (TH4)

Проведено 1 РКИ в Китае у 224 детей в возрасте 6–36 мес, в котором оценивали эффективность детской смеси, не содержащей лактозу, с добавлением 2 доз *B. lactis* B12 и *S. thermophilus* TH4 и без них. Независимо от используемой дозы, длительность диареи была одинаковой в обеих группах (2,8±1,7 дня против 2,8±1,7 дня; СД 0,0 ч при 95% ДИ -0,55–0,55). Некачественная методология и небольшое количество данных не позволили сформулировать рекомендации.

Lactobacillus rhamnosus 573L/1, 573L/2, 573L/3

В Польше проведено двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ (n=87) эффективности *L. rhamnosus* 573L/1, 573L/2, 573L/3 у детей в возрасте от 2 мес до 6 лет. Было обнаружено, что введение дозы 1,2×10¹⁰ КОЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней по сравнению с приемом плацебо не влияет на продолжительность диареи любой этиологии (3,5±2,3 дня против 4±3 дня соответственно; СД 0,5 дня; 95% ДИ -1,65–0,6; p=0,36). Однако в подгруппе детей с ротавирусной инфекцией было отмечено значительное сокращение продолжительности диареи в основной группе по сравнению с группой плацебо (n=39; 3,2±1,45 дня против 4,8±2,8 дня соответственно; СД -1,6 дня, 95% ДИ -3,0–-0,1; p=0,03). Качество доказательств было оценено как среднее, однако небольшое количество РКИ не позволило сформулировать рекомендации.

Lactobacillus helveticus R0052 и *Lactobacillus rhamnosus* R0011

В Чехии у детей с ОГ в возрасте 12–72 мес осуществлялось лечение *L. helveticus* R0052 и *L. rhamnosus* R0011 (ранее известные как *L. acidophilus* Rosell-11 и *L. rhamnosus* Rosell-11). Данное РКИ показало, что у детей при амбулаторном лечении (n=38) по сравнению с теми, кто принимал плацебо (n=33), была значительно меньшая продолжительность диареи (4,0±2,0 дня против 5,45±2,2 дня; СД 1,45 дня; 95% ДИ -2,5–-0,4). Некачественная методология и небольшое количество данных не позволили сформулировать рекомендации.

Lactobacillus paracasei штамм ST11

Эффект *L. paracasei* штамм ST11 (10¹⁰ КОЕ в день) был исследован в Бангладеш у 230 мальчиков в возрасте 4–24 мес с диареей продолжительностью менее 2 дней. По сравнению с приемом плацебо использование *L. paracasei* ST11 не влияло на продолжительность диареи, общее количество стула, общее потребление растворов для оральной регидратации и число детей, у которых прекратилась диарея к концу исследования, или число детей, нуждающихся во внутривенной регидратации. Однако был обнаружен клинический эффект в подгруппе детей (n=63) с неротавирусной ин-

фекцией. Некачественная методология и 1 РКИ не позволили сформулировать рекомендации.

Lactobacillus delbrueckii var bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium bifidum

В Италии в открытом РКИ оценивали эффективность лечения с использованием *L. delbrueckii var bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus* и *B. bifidum* (штаммы LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 и LMG-P 17500) в дозах 10^9 КОЕ, 10^9 КОЕ, 10^9 КОЕ и 5×10^8 КОЕ соответственно у детей в возрасте 3–36 мес, лечившихся по поводу ОГ. Применение у пациентов ($n=97$) смеси пробиотиков в дополнение к растворам для оральной регидратации по сравнению с контрольной группой ($n=92$), которая принимала только растворы для оральной регидратации, значительно снижает продолжительность диареи (медиана 70 ч; межквартильный интервал 49–101 ч против 115,5 ч; межквартильный интервал 95,2–127 соответственно).

Рекомендации не даны в связи с наличием одного РКИ и методологических неточностей.

Отсутствие штамм-специфичности микроорганизмов и только одно РКИ

Bacillus mesentericus, Clostridium butyricum u Enterococcus faecalis

В Тайване в открытом РКИ оценивали эффективность лечения *B. mesentericus* ($1,1 \times 10^7$ КОЕ), *C. butyricum* ($2,0 \times 10^7$ КОЕ) и *Enterococcus faecalis* ($3,17 \times 10^8$ КОЕ) (характеристики штаммов отсутствовали) у детей в возрасте от 3 мес до 14 лет (средний возраст 39 мес), которые получали лечение в стационаре по поводу ОГ. Назначение смеси пробиотиков в дополнение к стандартной терапии ($n=82$) по сравнению со стандартной терапией (контрольная группа; $n=77$) значительно снижало продолжительность диареи ($1,8 \pm 1,6$ дня против $2,9 \pm 1,4$ дня соответственно; СД -1,1 дня; 95% ДИ -1,7--0,5).

Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum u Streptococcus thermophilus

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ($n=224$) в Индии у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет с острой ротавирусной диареей продолжительностью менее 72 ч, в котором изучалась эффективность комбинации *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum* и *S. thermophilus*. Исходные характеристики исследуемой популяции не были представлены. По сравнению с группой плацебо частота жидкого стула со 2 по 4-й день снижалась, однако p не было представлено. Была зафиксирована значительная разница в восстановлении на 4-й день (заключительная оценка): в основной группе по сравнению с плацебо 101 из 113 против 44 из 111 соответственно; $p < 0,001$.

Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum u Saccharomyces boulardii

В проведенном в Боливии РКИ у 64 детей в возрасте 1–23 мес с ротавирусной диареей в условиях стационара изучали эффективность смеси бактерий *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* и *S. boulardii*. Дети, получающие в дополнение к пероральной регидратации только *S. boulardii* ($n=21$), по сравнению с теми, кто принимал плацебо ($n=20$), имели значительно меньшую продолжительность диареи (в среднем 58 ч против 84,5 ч соответственно; $p=0,04$). У детей, получавших смесь пробиотиков – *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* и *S. boulardii* (штаммы не идентифицированы; $n=23$), по сравнению с теми, кто принимал плацебо, также отмечалось сокращение продолжительно-

сти диареи; однако разница между группами не была статистически значимой (медиана 60 против 84,5 ч соответственно; $p=0,06$). Отсутствовали различия между группами детей, получавших только *S. boulardii*, и получавшими смесь пробиотиков. В группе *S. boulardii* отмечалось сокращение длительности лихорадки. Время пребывания в стационаре было сопоставимым во всех 3 группах ($p=0,31$).

Закключение

Общие комментарии

1. Ключевым методом лечения ОГ является регидратация, которая должна применяться в как можно более ранние сроки.
2. В целом пробиотики в качестве дополнения к регидратации уменьшают длительность диареи примерно на 1 день. Но объединение разных пробиотических штаммов в метаанализ остается под вопросом.
3. Пробиотические эффекты достаточно специфичны. К таковым относятся эффективность и безопасность каждого штамма, которые должны быть установлены и на основании этого подготовлены рекомендации по их использованию.
4. Безопасность и клинические эффекты одного пробиотического микроорганизма нельзя экстраполировать на другие пробиотические микроорганизмы.
5. Отсутствие доказательств в отношении эффективности определенного пробиотика не означает, что в будущих исследованиях не установят его пользу для здоровья.
6. При выборе пробиотика необходимо ориентироваться на эффективность, подтвержденную в РКИ, и производителя, который осуществляет контроль качества препаратов, включая состав и содержание пробиотического агента.
7. Результаты исследований, подтвердившие эффективность конкретных штаммов при определенной дозировке и при конкретных условиях, при более низкой дозировке и в других условиях могут не подтвердиться.

Конкретные рекомендации

1. Для лечения детей с ОГ в качестве дополнения к регидратации может рассматриваться применение следующих пробиотиков:
 - *Lactobacillus GG, S. boulardii* – сильный уровень рекомендаций.
 - *L. reuteri* DSM 17 938 и инактивированные нагреванием *L. acidophilus LB* (последние, традиционно обсуждаются с другими пробиотиками, но к таковым не относятся) – очень низкое качество доказательств, уровень рекомендаций слабый.
2. *E. faecium SF68* – не следует назначать детям с ОГ из-за проблем безопасности: потенциальной возможностью передачи генов резистентности к ванкомицину.

Будущие изыскания

1. Необходимо проведение исследований в разных регионах для изучения экономической эффективности пробиотиков с подтверждением их безопасности в конкретной области.
2. Не установлена роль пробиотиков для лечения ОГ в эпоху ротавирусной вакцинации.
3. Поскольку норовирус в некоторых случаях становится причиной ОГ, должна быть подтверждена эффективность пробиотиков в лечении ОГ норовирусной этиологии.

Материал подготовлен Е.Б.Грищенко на основе статьи Szafevska H, Guarino A, Hojsak I et al. on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. JPGN 2014; 58 (4): 531–9.