

Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины

И.Н.Захарова[✉], Ю.А.Дмитриева

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Результаты научных исследований, проведенных с помощью современных методик, во многом изменили существовавшие представления о составе и роли кишечной микробиоты для организма человека. Активное внедрение молекулярно-генетических технологий позволило идентифицировать более 1 тыс. видов микроорганизмов, населяющих ЖКТ. Процесс становления кишечной микробиоты начинается еще во внутриутробный период, продолжается в течение многих лет и зависит от таких факторов, как способ родоразрешения, характер вскармливания, место родов (на дому, в родильном доме), а также от проводимой антибактериальной терапии, условий проживания и т.д. Нарушение нормальной колонизации кишечника у детей может стать причиной возникновения ряда заболеваний, включая аллергические, функциональные нарушения ЖКТ, инфекционные диареи, воспалительные заболевания кишечника, метаболические нарушения и др. В качестве перспективного направления терапии данных состояний в настоящее время рассматривается применение таргетных пробиотиков с доказанной клинической эффективностью и безопасностью. Одним из наиболее изученных пробиотических штаммов, рекомендуемых к применению в педиатрии, является *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Ключевые слова: микробиом человека, кишечная микробиота, колонизация кишечника, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*, дети.

[✉]zakharova-rmapo@yandex.ru

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 4: 24–28.

The intestinal microbiota and use of probiotics from the position of evidence-based medicine

I.N.Zakharova[✉], Yu.A.Dmitrieva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The results of research conducted with the help of modern techniques, in many ways changed the existing ideas about the composition and role of the gut microbiota to the human body. Active introduction of molecular genetic techniques allowed the identification of more than 1 thousand. Microbial species inhabiting the gastrointestinal tract. The process of formation of the intestinal microbiota begins in utero, continuing for many years and depends on factors such as the mode of delivery, the nature of feeding, place birth (at home, in a nursing home), as well as from ongoing antibiotic therapy, living conditions, etc. Violation of the normal colonization of the intestines in children can cause a number of diseases, including allergic, functional disorders of the gastrointestinal tract, infectious diarrhea, inflammatory bowel disease, metabolic disorders, and others. As perspective directions of therapy conditions the data is now considered the use of targeted probiotics with proven clinical efficacy and safety. One of the most studied probiotic strains recommended for use in pediatric patients is *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Key words: human microbiome, intestinal microbiota, intestinal colonization, probiotics, *Lactobacillus reuteri*, children.

[✉]zakharova-rmapo@yandex.ru

For citation: Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. The intestinal microbiota and use of probiotics from the position of evidence-based medicine. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 4: 24–28.

История изучения кишечной микробиоты насчитывает более 300 лет. Еще в 1681 г. Антони ван Левенгук изобрел весьма примитивное приспособление, с помощью которого он обнаружил бактерии в фекалиях и выдвинул гипотезу о совместном существовании разных видов микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В 1850 г. Луи Пастер создал теорию о функциональной роли бактерий в процессе пищеварения, а Роберт Кох продолжил исследования в этом направлении и разработал методику разграничения болезнетворных и полезных микроорганизмов.

Учение о роли симбионтной микрофлоры в организме человека связано с именем великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии Ильи Ильича Мечникова, который в 1888 г. обосновал теорию о том, что в кишечнике человека обитает комплекс микроорганизмов, оказывающих на организм «аутоинтоксикационный эффект». Он полагал, что введение в ЖКТ «здоровословных» бактерий способно стабилизировать действие кишечной микрофлоры и противодействовать интоксикации организма. Существенный вклад в изучение микрофлоры человека внес немецкий ученый Альфред Ниссле, который с 1912 г. активно занимался изучением бактерий. Им же в 1916 г. был впервые введен термин «дисбактериоз». «Второе дыхание» учение о кишечной микрофлоре получило уже в

1970-е годы, во многом благодаря работам советского ученого А.М.Уголева, который определил дисбактериоз кишечника как изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры, возникающее под влиянием разных факторов: питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, стресса, тяжелых соматических заболеваний.

Результаты многочисленных современных исследований во многом изменили существовавшие до конца XX в. представления о кишечной микробиоте. В настоящее время термин «микрофлора» можно считать устаревшим, поскольку в буквальном смысле «флора» представляет собой растительный мир. Мир бактерий, грибов, вирусов, обитающих внутри и снаружи человека, называют микробиомом, а совокупность микроорганизмов, населяющих ЖКТ, – кишечной микробиотой.

Активное внедрение молекулярно-генетических технологий позволило получить новую информацию о составе и свойствах интестинальной микробиоты у людей разного возраста. С внедрением метода секвенирования ДНК (1999 г.), т.е. определения нуклеотидной последовательности генов 16S РНК, удалось установить, что методом культивирования возможно выявить лишь 7–10% микроорганизмов, живущих в ЖКТ. Метод секвенирования ДНК позволил установить, что

в ЖКТ живет более 1 тыс. видов микроорганизмов, 99% из них – это анаэробы, состав которых существенно отличается от того, который ранее представлялся по данным культуральных исследований [1].

С учетом состава кишечная микробиота может быть разделена на энтеротипы, каждый из которых включает разные виды микроорганизмов вне зависимости от места проживания, состояния здоровья или возраста. Исследователи объединили популяции бактерий в кластеры, названные согласно доминирующим в них родам. *Bacteriodes* являются доминирующими у людей с 1-м энтеротипом, *Prevotella* преобладает у людей со 2-м энтеротипом, а *Ruminococcus* – с 3-м. Позднее были выделены и другие энтеротипы. Энтеротип *Bacteroides* отличается активностью в отношении разложения углеводов, а также способствует выработке витаминов С, В₂, В₅ и Н. *Ruminococcus*, наоборот, улучшают всасывание углеводов и повышают уровень сахара в крови. Они синтезируют фолиевую кислоту и витамин В₁. *Prevotella* в процессе жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к дефектам слизистой оболочки кишечника. Следовательно, наличие определенного энтеротипа позволяет прогнозировать особенности обмена веществ и предрасположенность к определенным заболеваниям [2]. С нарушенной микробиотой кишечника ассоциируется широкий спектр патологических состояний: инфекции, диарея, язвенная болезнь, рак желудка и толстой кишки, ожирение, мальабсорбция, сахарный диабет, пищевая аллергия, бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, кишечные колики, синдром раздраженного кишечника и даже поведенческие нарушения. Это обусловлено тем, что нормальная микробиота кишечника участвует в разнообразных физиологических функциях организма: защитной, пищеварительной, детоксикационной и антиканцерогенной, синтетической, генетической, иммуногенной и метаболической [3].

Формирование микробиоты кишечника начинается во внутриутробном периоде и продолжается на протяжении многих лет постнатально. Результаты научных исследований позволили обнаружить микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий в плаценте и амниотической жидкости до начала родов в отсутствие разрыва плодных оболочек [4, 5]. Большую роль в формировании микробиоты кишечника плода играют питание, образ жизни матери, а также факт приема антибактериальных препаратов во время беременности. В процессе родов мать является первым источником колонизации ЖКТ ребенка, при этом естественный способ родоразрешения является одним из основополагающих факторов, влияющих на формирование микробиоты. В исследовании M.Grönlund и соавт. (1999 г.) была выявлена задержка колонизации кишечника *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* у детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с детьми, рожденными естественным путем. В возрасте 6 мес показатель колонизации бактероидами у детей, рожденных оперативно, составил 36% по сравнению с 76% у младенцев, рожденных естественным путем ($p=0,009$). Наоборот, достоверно более высокий уровень колонизации *Clostridium perfringens* в возрасте 1 мес наблюдался среди детей, рожденных путем кесарева сечения [6].

В постнатальном периоде существенную роль в процессе колонизации кишечника ребенка играет характер вскармливания. Многочисленные исследования продемонстрировали, что грудное молоко обладает симбиотическими свойствами. В грудном молоке, согласно разным данным, содержится до 10^3 – 10^5 микроорганизмов, включая *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Staphylococci*, *Streptococci*, которые попадают в молочные железы путем бактериальной транслокации из кишечника матери [7, 8]. Благодаря пробиотическим свойствам женского молока, а также уникальному составу углеводной фракции, содержащей неперевариваемые олигосахариды, оказывающие пребиотическое действие, кишечная микробиота младенцев, находящихся

с рождения на естественном вскармливании, характеризуется доминированием бифидобактерий. В то же время у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, отмечается большее разнообразие микрофлоры, в частности, за счет содержания энтеробактерий, *Enterococcus* и *Bacteroides* [9].

Наиболее выраженные изменения со стороны кишечной микрофлоры наблюдаются в течение первого полугодия жизни ребенка. Ввиду частого возникновения в этот возрастной период младенческих кишечных колик ученые стали проводить многочисленные клинические исследования с целью установления возможной взаимосвязи между особенностями состава микробиоты и частотой функциональных нарушений ЖКТ. Младенческие кишечные колики, проявляющиеся эпизодами беспокойства и плача, являются одной из наиболее частых причин обращения к педиатру в первые месяцы жизни после рождения. Согласно проспективным европейским исследованиям, частота младенческих кишечных колик на первом году жизни составляет около 20% [10]. По данным российских ученых, у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, частота данного состояния может достигать 70–80% [11].

Первые исследования, посвященные изучению состава микрофлоры кишечника у младенцев, страдающих кишечными коликами, были проведены еще в конце XX в. В исследовании финских авторов, проведенном с использованием культурального метода в 1994 г., было продемонстрировано, что в кале младенцев с кишечными коликами, собранном в момент приступа, чаще высевались *Clostridium difficile* по сравнению со здоровыми детьми аналогичного возраста. Выявленные исходно различия исчезали спустя 3 мес. В то же время ученые установили различия в составе продуцируемых короткоцепочечных жирных кислот у младенцев, страдавших выраженными коликами, предположив, что особенности метаболической активности микрофлоры могут являться одним из патогенетических факторов развития приступов беспокойства [12]. Изменения в составе кишечной микрофлоры у младенцев с коликами были неоднократно подтверждены исследованиями F.Savino и соавт. [13, 14], показавшими превалирование анаэробных грамотрицательных бактерий наряду со снижением общего количества лактобактерий у обследуемых детей. Дополнительно авторами было продемонстрировано, что уменьшение содержания в фекалиях *Lactobacillus* spp. при младенческих кишечных коликах сопряжено с изменением соотношения их видов. Так, у страдающих коликами младенцев в составе кишечной микробиоты практически никогда не обнаруживались *Lactobacillus acidophilus*, в то время как *Lactobacillus brevis* высевались достаточно часто. Группой исследователей во главе с F.Savino было также установлено, что среди штаммов *Escherichia coli*, избыточно колонизирующих кишечник детей с коликами, часто превалируют штаммы, обладающие способностью к избыточному газообразованию [13, 14]. Четкие изменения в составе кишечной микрофлоры младенцев, страдающих функциональными нарушениями ЖКТ, были подтверждены с использованием и современных методов идентификации кишечной микрофлоры, включая метод секвенирования [15]. Выявленные особенности кишечной микробиоты у младенцев с коликами определили потенциальную возможность применения пробиотиков при данном состоянии. Наиболее многообещающим штаммом, продемонстрировавшим эффективность в терапии данного состояния, является *Lactobacillus reuteri*.

L. reuteri DSM 17938 является дочерним штаммом *L. reuteri* ATCC 55730. Последний был выделен в составе грудного молока перуанских женщин и является представителем нормальной микрофлоры желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки [16, 17]. В ходе ряда исследований было установлено, что *L. reuteri* ATCC 55730 несет в себе плазмиды, определяющие резистентность штамма к некоторым антибактериальным препаратам, в частности тетрациклину и линко-

мицину, в связи с чем в дальнейшем штамм был заменен на *L. reuteri* DSM 17938 [18].

Среди механизмов действия *L. reuteri* DSM 17938, определяющих возможность применения данного штамма при различных заболеваниях, включая младенческие кишечные колики, необходимо отметить в первую очередь антагонистическое действие в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Известно, что *L. reuteri* способны продуцировать реутерин – вещество, обладающее антибактериальной активностью в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов, паразитов и дрожжей [19, 20]. Штамм *L. reuteri* способен оказывать иммуномодулирующее действие, в частности, регулировать продукцию фактора некроза опухоли α иммунными клетками под воздействием липополисахаридов клеточной стенки различных микроорганизмов [21]. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что штамм *L. reuteri* DSM 17938 способен уменьшать степень воспаления при некротизирующем энтероколите посредством ингибирования сигнального пути, опосредованного Toll-подобными рецепторами 4-го типа, и уменьшения продукции цитокинов [22]. Дополнительно было показано, что *L. reuteri* способны подавлять уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8, интерлейкина-1 β , интерферона- γ , фактора некроза опухоли α) в слизистой оболочке кишечника новорожденных крысят при индуцированном воспалении [23].

В 2007 г. итальянскими авторами проведено проспективное рандомизированное исследование с целью оценить эффективность пробиотика *L. reuteri* в сравнении с симетиконом в терапии младенческих колик [24]. В исследование были включены 90 младенцев в возрасте до 3 мес, которые были с помощью рандомизации распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии (пробиотик или симетикон). Длительность терапии составила 28 дней. Динамическое наблюдение за младенцами продемонстрировало достоверное сокращение времени плача детей на фоне приема *L. reuteri* начиная с 1-й недели терапии. В 2010 г. та же группа исследователей провела двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого помимо клинической эффективности штамма *L. reuteri* был исследован состав кишечной микробиоты на фоне применения пробиотика [25]. Основную группу составили 25 младенцев с коликами, находившихся на грудном вскармливании и получавших *L. reuteri* в дозе 10^8 КОЕ течение 3 нед. В группу контроля вошел 21 ребенок, получавший плацебо. Улучшение состояния, определяемое в рамках исследования как снижение длительности плача не менее чем в половину от исходного уровня, достоверно чаще было зафиксировано в основной группе на 7, 14 и 21-й день наблюдения. С помощью метода флуоресцентной гибридизации было продемонстрировано, что в кале младенцев, получавших пробиотик, к концу исследования отмечалось достоверное увеличение количества лактобацилл ($p=0,002$) и снижение уровня *E. coli* ($p=0,001$). Дополнительно было отмечено, что *L. reuteri* хорошо переносились всеми детьми, включенными в исследования, достоверных отличий в массо-ростовых показателях, характере стула и частоте срыгиваний в группе исследования выявлено не было.

В 2013 г. H.Szajewska и соавт. провели еще одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности пробиотического штамма *L. reuteri* в отношении младенческих колик [26]. Аналогично итальянским коллегам исследователи подтвердили достоверную клиническую эффективность пробиотика *L. reuteri* в уменьшении продолжительности плача уже к концу 1-й недели терапии по сравнению с плацебо.

Возможность применения пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 при других функциональных нарушениях ЖКТ у детей также явилась предметом не-

скольких исследований. В работу P.Cossorullo и соавт. (2010 г.) были включены 44 ребенка с функциональным запором, которые были рандомизированно распределены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии в течение 8 нед (*L. reuteri* или плацебо). Полученные авторами результаты продемонстрировали достоверное увеличение частоты дефекаций в группе детей, получавших пробиотик, начиная со 2-й недели терапии, при отсутствии достоверных различий в консистенции стула между группами пациентов [27].

В исследовании С.Романо и соавт. (2014 г.) исследовалась эффективность *L. reuteri* DSM 17938 в лечении функциональной абдоминальной боли. В работу были включены 60 детей с установленным в соответствии с Римскими критериями III диагнозом. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: получавшие пробиотик или плацебо в течение 4 нед – с последующим наблюдением в течение месяца в отсутствие терапии. Результаты продемонстрировали достоверное снижение интенсивности абдоминальной боли на 4 и 8-й неделях наблюдения при отсутствии различий в частоте возникновения абдоминального синдрома между группами [28].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 2011 г., продемонстрировало, что, по сравнению с плацебо, применение *L. reuteri* DSM 17938 у искусственно вскармливаемых младенцев с гастроэзофагеальным рефлюксом способно достоверно снизить среднее количество эпизодов регургитации в течение дня [29].

С учетом того, что исследования эффективности *L. reuteri* при различных функциональных нарушениях ЖКТ у детей, помимо младенческих колик, представлены в небольшом количестве и многие из них выполнены с методологическими ограничениями, эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) сходятся во мнении о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса для рекомендации рутинного использования данного штамма [30].

Одним из наиболее перспективных направлений применения пробиотиков в настоящее время являются профилактика и терапия острых гастроэнтеритов у детей. В этом аспекте существующие данные также свидетельствуют о достоверной клинической эффективности штамма *L. reuteri*. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2012 г., проведенное итальянскими учеными, были включены 74 ребенка с острым гастроэнтеритом в возрасте от 6 мес до 3 лет. Дети были рандомизированно распределены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии (*L. reuteri* DSM 17938 или плацебо), проводимой в течение 7 дней. Результаты исследования продемонстрировали достоверное сокращение длительности диареи в группе пробиотика по сравнению с плацебо ($3,3 \pm 2,1$ и $2,1 \pm 1,7$ дня соответственно; $p < 0,03$) наряду с уменьшением риска сохранения водянистой диареи на 2 и 3-й день, а также снижением риска рецидива заболевания (42 и 15% соответственно; $p < 0,03$) [31].

В 2014 г. группой исследователей под руководством I.Vandenplas было проведено еще одно рандомизированное исследование, включившее 127 детей с острым гастроэнтеритом в возрасте от 3 мес до 5 лет. Группа детей, вошедших в исследование, получала *L. reuteri* в течение недели. Полученные результаты также продемонстрировали достоверное сокращение продолжительности диареи и повышение вероятности выздоровления на 3-и сутки терапии. Дополнительно исследователи показали, что прием *L. reuteri* способствовал достоверному сокращению сроков госпитализации пациентов ($4,3 \pm 1,3$ и $5,5 \pm 1,8$ дня соответственно; $p < 0,001$) [32]. Результаты данных исследований были систематизированы в метаанализе [33], который в дальнейшем послужил основанием для включения штамма *L. reuteri* в качестве эффективного дополнения к оральной регидратации в терапии детей с острыми гастроэнтеритами в соответствии с официальными рекомендациями ESPGHAN [34].

Превентивный эффект назначения штамма *L. reuteri* в отношении развития инфекционной диареи был изучен мексиканскими авторами. P.Gutierrez-Castrellon и соавт. (2014 г.) провели двойное слепое рандомизированное исследование, в которое вошли 336 здоровых детей в возрасте 6–36 мес, находившихся в центрах дневного пребывания. В рамках исследования основная группа детей получала *L. reuteri*, контрольная – плацебо. Полученные результаты продемонстрировали, что назначение *L. reuteri* приводило к достоверному уменьшению общего количества эпизодов диареи и их продолжительности, а также снижению количества дней с диареей в пересчете на 1 ребенка более чем на 60% в группе исследования по сравнению с контролем ($p = 0,03$). При этом достоверный превентивный эффект сохранялся и после окончания приема пробиотика в течение последующих 3 мес. Наряду с диарейными заболеваниями штамм *L. reuteri* продемонстрировал эффективность в отношении профилактики респираторных инфекций у детей, достоверно снижая общую частоту, длительность лихорадочного периода и необходимость использования антибактериальных препаратов при оценке на 3 и 6-й месяц наблюдения [35].

Следует отметить, что во всех представленных исследованиях не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов на фоне применения *L. reuteri*. В работах, где была проведена сравнительная оценка массо-ростовых показателей детей на фоне терапии пробиотиком, не было отмечено различий между группами исследования и контроля. В соответствии с имеющимися доказательствами безопасности в 2011 г. штамму *L. reuteri* DSM 17938 был присвоен статус GRAS – Generally Regarded as Safe.

Литература/References

1. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–80.
3. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31 (1): 69–75.
4. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51: 270–4.
5. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 8–12.
6. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Caesarean section delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19–25.
7. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast-milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology* 2007; 92: 64–6.
8. Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Assessment of bacterial diversity in breastmilk using culture-dependent and culture independent approaches. *Br J Nutr* 2013; 110: 1253–62.
9. Roger LC, Costabile A, Holland DT et al. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology* 2010; 156: 3329–41.
10. Iacono G, Merolla R, D'Amico D et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (6): 432–8.
11. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. и др. Младенческие кишечные колики: лечить или не лечить? М.: РМАПО, 2013. / Zakharova I.N., Borovik T.E., Iatsyk G.V. i dr. Mladencheskie kishchnye koliki: lechit' ili ne lechit'? M.: RMAPO, 2013. [in Russian]
12. Lehtonen L, Korvenranta H, Eerola J. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19 (3): 310–4.
13. Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (10): 1582–8.
14. Savino F, Ceratto S. Advances in Infantile colic and the use of Probiotics. *Funct Food Rev* 2012; 4 (4): 152–7.
15. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr* 2009; 155 (6): 823–8.
16. Reuter G. The Lactobacillus and Bifidobacterium microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol* 2001; 2: 43–53.
17. Valeur N, Engel P, Carbajal N et al. Colonization and immunomodulation by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70 (2): 1176–81.

18. Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74 (19): 6032–40.
19. Axelson LI, Chung TC, Dobrogosz WJ, Lindgren SE. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol Health Dis* 1989; 2: 131–6.
20. Chung TC, Axelson L, Lindgren SE, Dobrogosz WJ. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol Health Dis* 1989; 2: 137–44.
21. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol* 2009; 11 (9): 35. DOI: 10.1186/1471-2180-9-3.
22. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. *Lactobacillus reuteri* strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- κ B signaling in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302 (6): G608–G617.
23. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299 (5): G1087–G1096.
24. Savino F, Pelle E, Palumeri E. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119: e124–30.
25. Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126 (3): e526–33.
26. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 162 (2): 257–62.
27. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010; 157 (4): 598–602.
28. Romano C, Ferrau V, Cavataio F et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014; 50 (10): E68–71.
29. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest* 2011; 41 (4): 417–22.
30. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr* 2014; 173 (10): 1327–37.
31. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhea – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (4): 363–9.
32. Dinleyici EC, PROBAGE Study Group, Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr* 2014; 103 (7): e300–5.
33. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A et al. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes* 2014; 5 (3): 285–93.
34. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. 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): 531–9.
35. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L et al. Diarrhea in pre-school children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014; 133: e904.

Сведения об авторах

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ, глав. педиатр ЦФО России, почетный проф. ФГАУ НЦЗД. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Дмитриева Юлия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО