

Применение пробиотиков в практике педиатра

Н.Л. Пахомовская✉, ORCID: 0000-0002-2258-8859, e-mail: chexonte76@mail.ru

О.Ф. Татьяна, e-mail: olgatatyana@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Микробиота человека принимает участие в различных физиологических процессах организма, а нарушение ее качественного и количественного состава ассоциировано с развитием ряда заболеваний. Микробиота и макроорганизм сосуществуют в своеобразном симбиозе, где каждый из партнеров извлекает выгоды и оказывает влияние на другого. Эффекты микробиоты проявляются как локально, так и на системном уровне. Функция микробиоты по поддержанию гомеостаза сопоставима с ролью любого другого жизненно важного органа, поэтому любые нарушения ее состава могут приводить к отклонениям в состоянии здоровья человека. В статье рассматриваются пути коррекции нарушений микробного пейзажа кишечника при помощи пробиотических препаратов. Актуальность проблемы обусловлена обилием предлагаемых пробиотических препаратов на фармацевтическом рынке и недостаточной их изученностью в крупных исследованиях с участием детей. В статье представлены требования по эффективности и безопасности, предъявляемые к пробиотическим штаммам, как входящим в состав лекарственных препаратов, так и имеющим статус биологически активных добавок, в том числе к тем, которые используются в педиатрии. Приведены данные о роли как пробиотиков в целом, так и отдельных штаммов в профилактике и лечении заболеваний пищеварительного тракта у детей. Проанализирована эффективность наиболее изученных пробиотических штаммов, а именно *Lactobacillus rhamnosus* GG, в терапевтических схемах и при профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, в частности в терапии острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи и функциональной абдоминальной боли.

Ключевые слова: пробиотики, пробиотические штаммы, микробиота, дети, антибиотик-ассоциированная диарея, *Lactobacillus Rhamnosus* GG

Для цитирования: Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф. Применение пробиотиков в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2020;(10):55–63. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-55-63.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of probiotics in pediatric practice

Nadezhda L. Pakhomovskaia✉, ORCID: 0000-0002-2258-8859, e-mail: chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyana, e-mail: olgatatyana@gmail.com

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119296, Russia

Abstract

Human microbiota takes part in various physiological processes of the body, and violation of its qualitative and quantitative composition is associated with the development of several diseases. Microbiota and macroorganism coexist in a kind of symbiosis, where each partner benefits from each other and affects the other. The effects of microbiota are manifested both locally and on a systemic level. The function of the microbiota to maintain homeostasis is comparable to that of any other vital organ, so any disturbance of its composition can lead to deviations in the state of human health. The article deals with ways of correction of intestinal microbiota disturbances with the help of probiotic preparations. The urgency of the problem is caused by the abundance of probiotic preparations offered at the pharmaceutical market and insufficient knowledge about them in large studies involving children. The article presents the requirements for efficacy and safety of probiotic strains both included in preparations and having the status of biologically active additives, including those used in pediatrics. Data on the role of both probiotics as a whole and individual strains in the prevention and treatment of digestive tract diseases in children are presented. The effectiveness of the most studied probiotic strains, in particular *Lactobacillus rhamnosus* GG, in therapeutic schemes and in the prevention of gastrointestinal diseases in children, in particular in the treatment of acute gastroenteritis, antibiotic-associated diarrhea and functional abdominal pain, is analyzed.

Keywords: probiotics, probiotic strains, microbiota, children, antibiotic-associated diarrhea, *Lactobacillus Rhamnosus* GG

For citation: Pakhomovskaya N.L., Tat'yana O.F. The use of probiotics in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):55–63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-55-63.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время все чаще встречаются публикации с результатами клинических исследований, подтверждающих роль микробиоты в функционировании различных органов и систем организма. Использование современных молекулярно-генетических методов позволяет получить данные о числе и генетической неоднородности микробиома человека. В ряде работ показано, что только в кишечнике человека обитает от 15 до 36 тыс. видов бактерий [1].

Взаимосвязь между бактериями, заселяющими желудочно-кишечный тракт человека, и возникновением болезней была установлена еще в конце XIX в. французским ученым Луи Пастером. Русский ученый И.И. Мечников изучал положительное влияние молочнокислых бактерий на здоровье человека, а французский педиатр Анри Тиссье в начале прошлого века впервые изолировал *Bifidobacterium* от новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, для последующего введения детям, страдающим острой диареей. Немецкий ученый Альфред Ниссле в 1917 г. выделил непатогенный штамм *Escherichia coli*, который стал первым образцом пробиотика, не связанного с молочнокислыми бактериями.

Несмотря на столь давнюю историю, проблема не теряет своей актуальности и в настоящее время. На сегодняшний день результатом поиска в PubMed являются более 200 тыс. опубликованных клинических исследований по пробиотикам и пребиотикам.

С позиций современной биологии человеческий организм в совокупности с населяющими его представителями нормальной микрофлоры представляет единое целое, так называемый суперорганизм. Суммарная численность генов микроорганизмов, колонизирующих организм хозяина, в 100–150 раз многочисленнее генома самого человека [2]. В такой экосистеме действуют самые разнообразные механизмы и типы взаимоотношений как между микроорганизмами, так и между бактериями и клетками хозяина. Микроорганизмами заселены все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию. Различают микрофлору кожи, слизистых оболочек, влагалища, кишечника. Общий вес микрофлоры кишечника составляет около 1,5 кг, а в 1 мл кишечного содержимого локализуется 1 млн микробов [3]. Микробиота и макроорганизм сосуществуют в своеобразном симбиозе, где каждый из партнеров извлекает выгоды и оказывает влияние на другого. Эффекты микробиоты проявляются как локально, так и на системном уровне. Функция микробиоты по поддержанию гомеостаза сопоставима с ролью любого другого жизненно важного органа, поэтому любые нарушения ее состава могут приводить к отклонениям в состоянии здоровья человека [4].

Основные функции микробиоты кишечника:

- защита организма от колонизации экзогенными патогенами и подавление роста уже имеющихся в нем патогенных микроорганизмов. Этот механизм заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и точки адгезии, а также в выработке нормальной микрофлорой веществ, ингибирующих рост патогенов;

- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- участие в формировании местного и системного иммунитета (в качестве антигена), а также пищевой толерантности. Микробиота поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных клеток; стимулирует образование В-лимфоцитов, плазматических клеток, регулирует содержание лизоцима, пропердина, комплемента и его фракций; способствует развитию и созреванию иммунной системы кишечника; повышает защитные свойства оболочки кишечника, стимулирует иммунный ответ, повышает фагоцитарную активность, увеличивает содержание IgA, Т-хелперов;
- участие в процессе детоксикации неабсорбированных эндогенных и экзогенных субстратов и метаболитов. Кишечная микрофлора абсорбирует токсические вещества и элиминирует их из кишечника с кишечным содержимым либо утилизирует для собственных нужд;
- утилизация и выведение из организма токсинов;
- участие в обмене холестерина в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- синтез ряда витаминов, таких как никотиновая кислота, фолиевая кислота, рибофлавин, тиамин, пиридоксин, пантотеновая кислота и др. В условиях нарушения кишечного биоценоза синтез и всасывание витаминов снижаются;
- участие в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов, таких как крахмал, олиго- и полисахариды [4, 5].

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ МАКРООРГАНИЗМА

Каждый человек имеет собственный уникальный состав кишечной микробиоты, обусловленный генотипом, характером первичной микробной колонизации при рождении и особенностями рациона. Здоровый взрослый человек имеет стабильный состав кишечной микрофлоры на протяжении всей жизни.

Микробиота кишечника подразделяется на облигатную (индигенную) и факультативную (транзиторную). Облигатная микрофлора представлена анаэробами (бифидобактериями, пропионобактериями и др.) и аэробами (лактобактериями, энтерококками, кишечными палочками). В здоровом кишечнике взрослого человека доминируют два бактериальных вида, на которые приходится более 90% бактериальных клеток: *Firmicutes* и *Bacteroides*. Микроорганизмы пищеварительного тракта колонизируют как поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную (мукозную) микрофлору, которая и участвует в пищеварительном процессе, так и содержимое просвета кишечника (фекальная микрофлора), которая определяется в анализах кала на дисбактериоз [6].

Бифидобактерии составляют 80–90% микрофлоры кишечника у детей на грудном вскармливании, со сменой характера питания состав микробиоты приближается к таковому у взрослого человека. Бифидобактерии подавляют развитие гнилостных микроорганизмов, активируют пристеночное пищеварение, благодаря выраженной спо-

способности к адгезии участвуют в формировании защитного кишечного барьера, обладают высокой антагонистической активностью к патогенам.

Лактобактерии колонизируют организм новорожденного в раннем постнатальном периоде, а в дальнейшем они реализуют свое антагонистическое действие в отношении возбудителей острых кишечных инфекций. В процессе своей жизнедеятельности лактобактерии образуют молочную кислоту, которая участвует в процессах ферментации и, снижая pH, создает среду, неблагоприятную для развития патобионтов. Факультативная микрофлора составляет не более 1% от общей микрофлоры. Ее представители – бактерии, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибы и др. При снижении защитных сил организма, обусловленном заболеванием или неблагоприятными воздействиями, она начинает интенсивно размножаться, вытесняя нормальную микрофлору и обуславливая симптомы дисбиоза.

Несмотря на то, что результаты многих исследований показывают различия в составе микробиоты здоровых и больных людей, четких критериев количественной и качественной характеристики нормальной микробиоты здорового человека до настоящего времени не выработано. Согласно результатам исследований, некоторые штаммы бактерий чаще ассоциируются со здоровым организмом, но вопрос о том, способствует ли дополнительное введение этих бактерий в пищеварительный тракт улучшению здоровья или течения заболевания, в настоящее время активно изучается [7].

ДИСБИОЗ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНА

Наличие хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов, встреча с инфекционными агентами, погрешности в диете приводят к дисбалансу микрофлоры, то есть дисбиозу пищеварительного тракта. Нарушение равновесия микробного пейзажа проявляется рядом неспецифических симптомов – чувством дискомфорта, метеоризмом, нарушением характера и частоты стула. В иностранной литературе для определения состояния дисбиоза кишечника пользуются терминами «синдром избыточного бактериального роста» (small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)) или «синдром усиленного роста» (overgrowth syndrome).

Восстановление микробного пейзажа, особенно после лечения антибактериальными препаратами, происходит в течение длительного времени, в этот период ребенок наиболее подвержен оппортунистическим инфекциям в связи с низким содержанием полезных микроорганизмов, необходимых для подавления патогенов, что диктует необходимость коррекции дисбиоза в данный период при помощи фармацевтических препаратов [8].

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА

Для коррекции дисбиоза применяют препараты, действие которых направлено на восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры.

С этой целью используют пробиотики, пребиотики и синбиотики. Использование этих препаратов положительно влияет на микробный пейзаж пищеварительного тракта и тем самым улучшает состояние здоровья человека. Положительные эффекты этих препаратов выходят за пределы ЖКТ и распространяются на другие органы и системы организма, но главной точкой их приложения является кишечник.

ПРОБИОТИКИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Термин «пробиотики» предложен в 1965 г. D. Lilly и R. Stillwell и определялся как бактериальная субстанция, способствующая росту других благоприятных для человеческого организма бактерий. На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения предлагает следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на состояние здоровья хозяина» [9]. Как правило, при создании пробиотиков используют лактобациллы и бифидобактерии, реже дрожжевые грибы *Saccharomyces* и некоторые штаммы кишечной палочки.

Положительные эффекты пробиотиков реализуются как в просвете кишечника, так и на клеточном уровне. В просвете кишечника они обеспечивают: конкурентное ингибирование адгезии патогенов, снижение pH кишечного содержимого за счет продукции органических кислот и бактерицидных веществ, повышение колонизационной резистентности кишечника за счет конкурентного антагонизма с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Влияние на клеточном уровне осуществляется за счет активации продукции муцина, повышения барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений, повышения продукции IgA. Влияние на иммунный ответ реализуется за счет стимуляции врожденного иммунитета, увеличения синтеза противовоспалительных цитокинов, формирования толерантности к пищевым аллергенам [10, 11].

Споры об эффективности и безопасности пробиотиков продолжают до настоящего времени, дискуссионным остается вопрос о целесообразности включения пробиотиков и пробиотических продуктов в схемы терапии, в том числе в педиатрии.

Пробиотики могут иметь статус лекарственного препарата, являться составной частью биологически активных добавок (БАД) или содержаться в пищевых продуктах (обогащенных пробиотическими микроорганизмами). Сегодня пробиотики широко применяются в фармацевтической и пищевой промышленности. Разрешенные к использованию пробиотики должны соответствовать определенным требованиям, зависящим от формы их использования [12].

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОБИОТИКАМ И ПРОБИОТИЧЕСКИМ ПРОДУКТАМ

Требования к пробиотикам как к лекарственным препаратам были определены Всемирной организацией гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organization, WGO) в 2017 г., в их числе:

- видовая и генетическая идентификация с наименованием;
- обозначение штамма;
- указание на содержание штамма в лекарственной форме и срока годности;
- рекомендованные условия хранения;
- безопасность (при надлежащем хранении);
- соответствие дозировки терапевтическому эффекту;
- определение физиологического эффекта в инструкции по применению;
- контактные данные для постмаркетинговых исследований.

Требования к пробиотикам, используемым в качестве пищевых добавок, предложены Всемирной организацией здравоохранения и Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) [13], к ним относятся:

- идентификация рода и вида пробиотических штаммов;
- наличие исследований эффективности пробиотика *in vitro*;
- наличие клинических исследований с участием людей.

Этим же организациями разработаны требования, которые касаются свойств пробиотических микроорганизмов, они распространяются на пробиотики, используемые в качестве как лекарственного средства, так и пищевой добавки:

- безопасность, в том числе фенотипическая и генотипическая стабильность и отсутствие патогенности;
- жизнеспособность во всех отделах желудочно-кишечного тракта (вплоть до толстой кишки);
- достаточное количество жизнеспособных клеток в препарате;
- стабильность при производстве, транспортировке и хранении.

Рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологов определяют критерии безопасности применения пробиотиков не только у взрослых, но и у детей. Пробиотик считается лекарственным средством, если он используется для лечения и профилактики заболеваний. При этом главные требования, предъявляемые к пробиотикам, – эффективность и безопасность. Безопасность пробиотика подтверждается статусом GRAS (Generally Recognized As Safe), который присваивает Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США), что подразумевает их использование без ограничений в пищевой и фармацевтической промышленности, а также безопасное применение у детей¹.

Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) в качестве маркера безопасности присваивает пробиотикам статус QPS (Qualified Presumption of Safety), который является гарантией безопасности микроорганизмов, основанной на доказательствах. Для получения статуса QPS штамм микроорганизмов должен соответствовать следующим критериям:

- таксономическая идентификация;
- отсутствие патогенных свойств;
- наличие исследований безопасности микроорганизмов;
- определенная область использования микроорганизма.

Аналогичные требования предъявляются к безопасности вспомогательных веществ, входящих в состав пробиотика. Эти вещества должны быть безопасны, нетоксичны для организма, не должны вступать в реакцию с действующим веществом, образуя токсичные соединения [14]. Наиболее полно этим требованиям соответствуют вещества органического происхождения – крахмал, лактоза и др. В качестве консервантов в продукте должны быть использованы вещества, также соответствующие статусу GRAS.

Необходимо учитывать, что некоторые вспомогательные вещества, например лактоза или растительные масла, несут дополнительную нагрузку на пищеварительный тракт, что важно учитывать при использовании пробиотика в педиатрии при острых гастроэнтеритах или энтероколитах, способствующих развитию вторичной лактозной недостаточности, нарушающей расщепление лактозы.

Помимо этого, в препаратах, предназначенных для детей, нежелательно использование красителей и ароматизаторов, которые могут выступать в качестве аллергенов.

Одними из основных критериев для использования пробиотика в качестве лекарственного препарата или пищевой добавки являются его видо- и штаммоспецифичность, а также дозировка. Считается, что минимальное содержание микроорганизмов в разовой дозе препарата должно быть не менее 10^7 КОЕ [15].

Важной характеристикой пробиотиков является их устойчивость в кислой среде желудка. Но, кроме желудочного сока, повреждающее действие на микроорганизмы могут оказывать желчные кислоты, ферменты поджелудочной железы. Решить эту проблему удалось путем изготовления пробиотиков в виде кишечнорастворимых капсул. Для детей первых месяцев жизни вопрос выживаемости бактерий в кислой среде желудка не столь актуален в связи с более низкими значениями pH желудочного сока по сравнению с детьми более старшего возраста [16]. Показатели кислотности желудочного сока у детей становятся сопоставимы с таковыми у взрослых только к двухлетнему возрасту. Более высокий уровень pH желудочного содержимого у детей младшего возраста делает возможным использование других лекарственных форм, более удобных для маленьких детей, например саше, капель или суспензий без вкуса и запаха. Некоторые штаммы микроорганизмов обладают большей устойчивостью к агрессивной среде желудка, в частности, LGG и бифидобактерии BB-12 обладают высокой устойчивостью к соляной кислоте [17].

В разные возрастные периоды в микробном пейзаже пищеварительного тракта ребенка преобладают разные микроорганизмы. В период новорожденности кишечник заселяют бифидобактерии, такие как *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, с 6 мес. до 1 года микробный пейзаж дополняется *B. breve* и лактобактериями, в более старшем возрасте доминируют *B. adolescentis*, *B. longum* [18]. Возраст ребенка и видовые особенности состава микроорганизмов важно учитывать при выборе пробиотика у детей. Препарат должен быть разрешен к использованию в том или ином возрасте в соответствии с инструкцией по применению.

¹ Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. Available at: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.

В педиатрической практике используется множество пробиотиков с регистрационным статусом как лекарственных препаратов, так и пищевой добавки. Об эффективности пробиотиков у детей свидетельствуют данные множества клинических исследований и метаанализов, важно, что результаты этих исследований штаммоспецифичны [19]. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных исследований отдельных пробиотических штаммов и их комбинаций, входящих в состав пищевых добавок [9].

ЛАКТОБАЦИЛЛИС RHAMNOSUS GG: ОСОБЕННОСТИ ШТАММА, ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА МАКРООРГАНИЗМ

Среди лактобактерий одним из наиболее изученных пробиотических штаммов является *Lactobacillus rhamnosus* ATCC (*Lactobacillus rhamnosus* GG или LGG), выделенный S. Gorbach и B. Goldin из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентованный в 1985 г. В 1992 г. S. Gorbach и B. Goldin в исследовании с участием 76 здоровых добровольцев, которые получали LGG в виде замороженного концентрата или в составе молочного продукта, доказали способность штамма LGG колонизировать пищеварительный тракт и влиять на метаболическую активность кишечной флоры [20, 21]. Результаты секвенирования всего генома LGG доступны с 2009 г. [22].

Lactobacillus rhamnosus GG характеризуются высоким уровнем адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника *in vitro*, высокой устойчивостью в кислой среде желудка, высокой противомикробной активностью в отношении кишечных патогенов, в частности сальмонелл, способностью продуцировать молочную кислоту [23]. LGG повышают колонизационную резистентность кишечника путем адгезии на энтероцитах, проявляют свою способность к конкурентной колонизации кишечника, ограничивая связывание патогенов. Доказано, что LGG продуцируют антимикробные факторы, которые проявляют антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Salmonella spp.*), так и грамположительных (*Staphylococcus spp.*) бактерий [24]. При этом LGG не оказывают негативного воздействия на других представителей нормальной микрофлоры, не вступают в конкурентные отношения с другими лактобациллами и положительно влияют на адгезию бифидобактерий [25, 26].

Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на обусловленное воздействием LGG повышение неспецифического иммунитета [27], усиление противовоспалительного ответа, снижение секреции провоспалительных цитокинов [28]. LGG в эксперименте проявляют способность стимулировать выработку иммуноглобулинов к некоторым инфекционным агентам, повышать активность CD4⁺ Т-лимфоцитов. В исследованиях показано, что термически обработанные LGG повышают продукцию интерлейкинов IL-4, IL-10 иммунокомпетентными клетками [29–31]. Установлено, что не только сами штаммы LGG, но и их продукты обладают биологической активностью. Как показано в эксперименте, два белка Msp1/p75 и Msp2/p40 блокируют индуцированный цитокинами апоптоз клеток

кишечного эпителия, стимулируют клеточный рост в культурах колоноцитов, защищают бактериальный барьер кишечника от повреждающего действия перекиси водорода [32].

Конкурентная колонизация является основным механизмом, определяющим эффективность применения LGG в профилактике и лечении инфекционных диарей.

Безопасность *L. rhamnosus* GG подтверждена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В настоящее время опубликованы результаты множества исследований, в которых определены механизмы благоприятного влияния LGG на здоровье человека.

ЛАКТОБАЦИЛЛИС RHAMNOSUS GG: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

В рекомендациях Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) по ведению детей с острым гастроэнтеритом подчеркивается отсутствие необходимости назначения антибактериальных препаратов, за исключением некоторых клинических случаев и специфических патогенов. Рекомендовано проведение своевременной регидратационной терапии в сочетании с применением определенных пробиотических штаммов: LGG и *Saccharomyces boulardii* (низкий уровень доказательств, строгая рекомендация) [33]. Накопленные данные о применении *L. rhamnosus* GG в комплексных схемах терапии острого гастроэнтерита были объединены в систематические обзоры и метаанализы. В большинстве случаев при использовании штамма LGG было выявлено уменьшение продолжительности заболевания и сокращение продолжительности диареи на 1,1 дня. В опубликованных исследованиях подчеркивается доказанная эффективность определенных пробиотических штаммов (*S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938) в сокращении длительности диареи и лечении острого гастроэнтерита у детей [34, 35].

В обзор H. Szajewska et al. включено 18 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 4208 детей. По сравнению с действием плацебо или препарата сравнения применение *L. rhamnosus* GG было связано с уменьшением продолжительности диареи и с сокращением срока пребывания больных в стационаре, но не с уменьшением объема стула. Наибольшая эффективность *L. rhamnosus* GG была показана при ежедневном использовании в дозе $\geq 10^1$ КОЕ [36].

Нередким следствием использования антибактериальных препаратов в педиатрии является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Распространенность заболевания, по данным различных исследований, колеблется от 4,3 до 80% в детской популяции, медиана заболеваемости составляет 22% [37]. Согласно определению ВОЗ, критерием диагностики ААД является появление трех и более эпизодов неоформленного стула в течение 24 ч, возникших на фоне приема антибактериальных препаратов или до 8-недельного периода после их отмены². Заболевание

² Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. Available at: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.

развивается вследствие нарушения баланса нормальной микробиоты пищеварительного тракта, в этиологической структуре диареи преобладает инфекция, вызванная *Cl. difficile*. Именно с *Cl. difficile* ассоциировано развитие наиболее тяжелых случаев заболевания, вплоть до угрожающего жизни псевдомембранозного колита [38, 39].

Применение пробиотиков с целью профилактики и лечения ААД является предметом многих клинических исследований. С этой целью наиболее часто используются пробиотические штаммы *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* и дрожжи *S. boulardii*. Результаты опубликованных исследований показывают значимое преимущество пробиотиков по сравнению с плацебо в профилактике ААД, причем наибольшую эффективность продемонстрировали штаммы *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii* [40].

По литературным данным, применение *LGG* у детей, получавших лечение антибиотиками, позволило снизить риск развития ААД по сравнению с плацебо или с отсутствием дополнительного лечения с 23 до 9,6%. Положительный эффект пробиотика выявлялся независимо от причины, по которой его назначали, в том числе и при эрадикации *H. pylori* [41, 42]. В исследовании Blaabjerg et al. получены предварительные данные о возможном дозозависимом эффекте *L. rhamnosus GG* [36].

Согласно заключению рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам ESPGHAN, при наличии у пациентов факторов риска развития ААД рекомендуется применять *L. rhamnosus GG* (средний уровень доказательности, строгая рекомендация) и *S. boulardii* (средний уровень доказательности, строгая рекомендация) [43].

К факторам риска развития ААД относятся:

- эпизод диареи на фоне предшествующего приема антибиотиков;
- применение определенного класса антибиотиков;
- длительность антибактериальной терапии;
- госпитализация.

В обзоре Guo et al., где объединены данные 33 клинических исследований с участием 6352 детей, показано, что распространенность ААД при приеме пробиотика значимо ниже по сравнению с контрольной группой: 8 и 19% соответственно [44].

Пробиотики, в состав которых входит *L. rhamnosus GG*, имеют обширную доказательную базу и показали высокую эффективность в терапии диареи различного генеза.

В настоящее время в педиатрии нарушение состава кишечной микробиоты рассматривается как один из механизмов патогенеза функциональной абдоминальной боли и синдрома раздраженного кишечника (СРК) [45]. Распространенность функциональной абдоминальной боли среди детей составляет 10-12 %, СРК – от 6 до 14%. В метаанализе A. Horvath et al. показано, что использование *LGG* в лечении детей с СРК и функциональной абдоминальной болью умеренно повышает эффективность терапии, особенно при наличии СРК [46].

Таким образом, наиболее актуальной точкой приложения пробиотиков является их использование в каче-

стве компонента терапии при лечении острой инфекционной диареи у детей. Пробиотики, а именно штамм *L. rhamnosus GG*, подтвердили свою эффективность во многих клинических исследованиях. В настоящее время накоплена обширная база данных, подтверждающая эффективность пробиотиков как в лечении, так и в профилактике заболеваний.

Штамм *L. rhamnosus GG* входит в состав пробиотических продуктов Нормобакт L и Нормобакт Аквабаланс. Препарат Нормобакт L представляет собой комбинацию пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* и олигофруктозы, которая создает благоприятную среду для функционирования сахаролитической кишечной флоры у детей.

В ряде клинических исследований показана эффективность препарата Нормобакт L при длительном приеме, в том числе в случае антибиотик-ассоциированной диареи у детей [47].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА НОРМОБАКТ АКВАБАЛАНС ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

На отечественном рынке представлен специализированный продукт диетического, лечебного и профилактического питания Нормобакт Аквабаланс, применяемый с целью восстановления электролитного баланса при потерях жидкости, а также восстановления состава нормальной микробиоты. Нормобакт Аквабаланс – это комбинация солей для оральной регидратации и пробиотика *L. rhamnosus GG* в уникальном двухмерном пакете Дуокам (DUOKAM).

Комплекс солей натрия и калия восстанавливает водно-электролитный баланс, помогает предотвратить ацидоз и электролитные нарушения при обезвоживании различной этиологии. Штамм *Нормобакт Аквабаланс* способствует восстановлению микробного пейзажа кишечника, обладает антимикробной активностью.

Содержание штамма *Lactobacillus Rhamnosus GG* в препарате – 5×10^9 КОЕ, что соответствует требованиям, предъявляемым к пробиотикам. Осмолярность готового раствора соответствует рекомендациям ESPGHAN.

Продукт применяется у детей с первых дней жизни.

Препарат может быть использован при дегидратации (обезвоживании) различной этиологии: в результате острой инфекционной диареи, ААД, приема слабительных препаратов, рвоты различного генеза. Кроме того, препарат способствует нормализации микробиоты, штамм *L. rhamnosus GG* обладает клинически доказанной эффективностью в профилактике и лечении ААД, ротавирусной инфекции, а также способствует угнетению роста патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте.

После восстановления водно-солевого баланса и купирования симптомов дегидратации при ААД показано дальнейшее применение пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* для восстановления микробного пейзажа кишечника. С этой целью у детей возможно использование препарата Нормобакт L в возрастной дозировке курсом 21 день.

Приводим схему лечения острой инфекционной и антибиотик-ассоциированной диареи у детей, основанную на комплексном подходе:

- 1) Нормобакт Акваланс с первых часов диареи или отравления с продолжением приема по схеме в течение 3 суток;
- 2) Нормобакт L с целью восстановления микробного пейзажа кишечника начиная с 4-го дня в течение 10–14 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время активно изучается роль кишечной микробиоты в функционировании макроорганизма. Не вызывает сомнения негативное влияние нарушения баланса кишечной микрофлоры на здоровье. С целью коррекции дисбиоза используются различные пробиотические препараты и продукты, которые должны соответствовать определенным требованиям. Также

активно исследуется влияние отдельных штаммов на течение различных заболеваний пищеварительного тракта, в том числе у детей, и их профилактику.

В настоящее время одним из наиболее изученных является штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, который входит в состав многих пробиотических продуктов. За время исследования накоплена обширная база данных, подтверждающих эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GG в профилактике и лечении диареи различного генеза у детей. Пробиотический продукт Нормобакт Акваланс, в состав которого, помимо штамма LGG, входит комплекс солей для оральной регидратации, может быть рекомендован для восстановления водно-электролитного баланса и коррекции микробного пейзажа при заболеваниях пищеварительного тракта у детей разного возраста. 

Поступила / Received 08.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2020

Принята в печать / Accepted 03.06.2020

Список литературы

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
2. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. Available at: <https://www.nature.com/articles/nature08821>.
3. Bindels L., Delzenne N., Cani P., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303–310. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.
4. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. *La Rev Méd Interne.* 2016;37(6):418–423. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
5. Floch M.H., Walker W.A., Sanders M.E., Nieuwdorp M., Kim A.S., Brenner D.A. et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
6. Cresci G., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–746. doi: 10.1177/0884533615609899.
7. Пахомовская Н.Л., Венедиктова М.М. Здоровая колонизация кишечника у ребенка – крепкий иммунитет. *Медицинский совет.* 2018;(17):199–206. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-199-205.
8. Vangay P., Ward T., Gerber J.S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
9. Guarner F., Sander M.E., Rami E., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics*. 2017. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
10. Min Y.W., Rhee P.L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clin Ther.* 2015;37(5):968–975. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.009.
11. Gensollen T., Iyer S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544. doi: 10.1126/science.1249378.
12. Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Астаповский А.А., Ших Е.В. Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(4):277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045.
13. Araya M., Morelli L., Reid M.E., Stanton C. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
14. Herman L., Chemaly M., Cocconcelli P.S., Fernandez P., Klein G., Piexle L. et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett.* 2019;366(1). doi: 10.1093/femsle/fny260.
15. Saavedra J.M. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1147–1151. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1147S.
16. Batchelor H.K., Marriott J.F. Pediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
17. Lebeer S., Claes I., Tytgat H.L., Verhoeven T.L.A., Marien E., von Ossowski I. et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):185–193. doi: 10.1128/AEM.06192-11.
18. Бельмер С.В., Карпина Л.М. Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2010;9(4):138–142. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/933?locale=ru_RU.
19. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs.* 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
20. Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(6):20–29. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29.
21. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:1–41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
22. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014;13:7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
23. Pace F., Pace M., Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):273–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657927>.
24. Lu R., Fasano S., Madayiputhi N., Morin N.P., Nataro J., Fasano A. Isolation, Identification, and Characterization of Small Bioactive Peptides From *Lactobacillus* GG Conditional Media That Exert Both Anti-Gram-negative and Gram-positive Bactericidal Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):23–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.
25. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PMJ.* 2018;(9):39–44. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Kishechnaya_mikrobiota_iimmunitet_immunomoduliruyuschie_effekty_Lactobacillus_rhamnosus_GG.
26. Yan F., Polk D.B. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An Updated Strategy to Use Microbial Products to Promote Health. *Funct Food Rev.* 2012;4(2):77–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006995>.
27. Wang Y., Liu L., Moore D.J., Shen X., Peek R.M., Acra S.A. et al. LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2017;10:373–384. doi: 10.1038/mi.2016.57.
28. Li N., Russell W.M., Douglas-Escobar M., Hauser N., Lopez M., Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res.* 2009;66(2):203–207. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f.
29. Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein And Pept Sci.* 2015;16(7):622–631. Available at: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.2174%2F1389203716666150630134356>.
30. Maranduba C.M. da C., De Castro S.B.R., de Souza G.T., Rossato C., da Guia F.C., Valente M.A.S. et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:931574. doi: 10.1155/2015/931574.
31. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
32. Gury-BenAri M., Thaiss C.F., Serafini N., Santo J., Elinav E., Amit I. et al. The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell.* 2016;166(5):1231–1246. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.043.
33. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

34. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:37–45. doi: 10.1097/MCG.0000000000000349.
35. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):49–53. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.002.
36. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics.* 2017;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
37. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
38. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *Медицинский совет.* 2017;(19):126–133. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
39. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimomka A. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
40. Perceval C., Szajewska H., Indrio F., Weizman Z., Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(9):655–662. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30182-8.
41. Szajewska H., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149–1157. doi: 10.1111/apt.13404.
42. 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.
43. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
44. 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.
45. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
46. Korterink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(3):159–171. doi: 10.1038/nrgastro.2015.21.
47. Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* bb-12 в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(1):50–57. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/539/466>.

References

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
2. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. Available at: <https://www.nature.com/articles/nature08821>.
3. Bindels L., Delzenne N., Cani P., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303–310. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.
4. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. *La Rev Méd Interne.* 2016;37(6):418–423. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
5. Floch M.H., Walker W.A., Sanders M.E., Nieuwdorp M., Kim A.S., Brenner D.A. et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
6. Cresci G., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–746. doi: 10.1177/0884533615609899.
7. Pakhomovskaya N.L., Venediktova M.M. Healthy intestinal colonization in children: strong immunity. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(17):199–206. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-199-205.
8. Vangay P., Ward T., Gerber J.S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
9. Guarner F., Sander M.E., Rami E., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics.* 2017. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
10. Min Y.W., Rhee P.L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clin Ther.* 2015;37(5):968–975. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.009.
11. Gensollen T., Iyer S., Kasper D.L., Blumberg R.S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. doi: 10.1126/science.aad9378.
12. Drozdov V.N., Vorobeva O.A., Astapovsky A.A., Shikh E.V. Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child. *Current Pediatrics.* 2019;18(4):277284. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045.
13. Araya M., Morelli L., Reid M.E., Stanton C. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
14. Herman L., Chemaly M., Coconcelli P.S., Fernandez P., Klein G., Piexle L. et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett.* 2019;366(1). doi: 10.1093/femsle/fny260.
15. Saavedra J.M. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1147–1151. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1147S.
16. Batchelor H.K., Marriott J.F. Pediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
17. Lebeer S., Claes I., Tytgat H.L., Verhoeven T.L.A., Marien E., von Ossowski I. et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):185–193. doi: 10.1128/AEM.06192-11.
18. Belmer S.V., Karpina L.M. Formation of intestinal biocenosis in infants and the ways of its correction. *Current Pediatrics.* 2010;9(4):138–142. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/933?locale=ru_RU.
19. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs.* 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
20. Zakharova I.N., Borzova E.Y., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus* GG: experience in pediatric gastroenterology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(6):20–29. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29.
21. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:1–41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
22. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014;13:7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
23. Pace F., Pace M., Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):273–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657927>.
24. Lu R., Fasano S., Madayiputhi N., Morin N.P., Nataro J., Fasano A. Isolation, Identification, and Characterization of Small Bioactive Peptides From *Lactobacillus* GG Conditional Media That Exert Both Anti-Gram-negative and Gram-positive Bactericidal Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):23–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181924d1e.
25. Oganezova I.A. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *RMZh = RMI.* 2018;(9):39–44. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Kishechnaya_mikrobiota_iimmunitet_immunomoduliruyushchie_effekty_Lactobacillus_rhamnosus_GG.
26. Yan F., Polk D.B. *Lactobacillus rhamnosus* GG: An Updated Strategy to Use Microbial Products to Promote Health. *Funct Food Rev.* 2012;4(2):77–84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006995>.
27. Wang Y., Liu L., Moore D.J., Shen X., Peek R.M., Acra S.A. et al. LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2017;10:373–384. doi: 10.1038/mi.2016.57.
28. Li N., Russell W.M., Douglas-Escobar M., Hauser N., Lopez M., Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res.* 2009;66(2):203–207. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f.
29. Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein And Pept Sci.* 2015;16(7):622–631. Available at: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.2174%2F1389203716666150630134356>.
30. Maranduba C.M. da C., De Castro S.B.R., de Souza G.T., Rossato C., da Guia F.C., Valente M.A.S. et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:931574. doi: 10.1155/2015/931574.
31. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
32. Gury-BenAri M., Thaïs C.F., Serafini N., Santo J., Elinav E., Amit I. et al. The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell.* 2016;166(5):1231–1246. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.043.
33. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
34. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:37–45. doi: 10.1097/MCG.0000000000000349.
35. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):49–53. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.002.

36. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2017;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
37. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078–3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
38. Zakharova I.N., Berezgnaya I.V., Sugyan N.G. Antibiotic-associated diarrhoea in children: what is new? *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2017;(19):126–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
39. Czepl J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
40. Perceval C., Szajewska H., Indrio F., Weizman Z., Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(9):655–662. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30182-8.
41. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–1157. doi: 10.1111/apt.13404.
42. 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.
43. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
44. 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.
45. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
46. Kortierink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(3):159–171. doi: 10.1038/nrgastro.2015.21.
47. Andreyeva I.V. Evidence-based data on effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* BB-12 in pediatric practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(1):50–57. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/539/466>.

Информация об авторах:

Пахомовская Надежда Леонидовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; e-mail: chexonte76@mail.ru

Татьянина Ольга Федоровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; e-mail: olgatatyagina@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda L. Pakhomovskaia, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, Federal State Autonomous Institute “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; e-mail: chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyagina, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, Federal State Autonomous Institute “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; e-mail: olgatatyagina@gmail.com