



Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах

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

Пробиотики могут быть рекомендованы в лечении острых гастроэнтеритов (ОГ) в дополнение к ранней регидратационной терапии и ограничениям в питании. В данном документе представлены рекомендации по применению про- и пребиотиков при ОГ у изначально здоровых новорожденных и детей, основанные на систематическом обзоре результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований (РКИ). Рекомендации формулировались только в случае наличия данных минимум двух РКИ.

Согласно принятым ESPGHAN дефинициям ОГ — это снижение консистенции стула (жидкий или неформированный) и/или повышение частоты его эвакуации (обычно ≥3 раз в сутки) с или без сопровождающих состояние лихорадки или рвоты (рекомендации 1а). Диарея длится обычно менее 7 сут и не дольше 14 дней. В Европе частота случаев ОГ у детей отмечается на уровне 0,5-1,9 эпизода на протяжении одного года у одного ребенка в возрасте до 3 лет. Регидратационная терапия является ключевым элементом лечения ОГ, ее следует назначать как можно раньше. Регулярное питание не должно прерываться или возобновляется сразу после проведения регидратации. Необходимости в лекарственной терапии в большинстве случаев ОГ нет, однако применение некоторых препаратов может повлиять на длительность заболевания и выраженность симптоматики. Обособленно от всех лекарственных средств, применяемых при ОГ, находится группа пробиотиков, представляющих собой «живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья хозяина» и могут сокращать длительность и выраженность симптомов.

Данные рекомендации не распространяются на детей, входящих в группы риска, например, с хронической патологией или иммунодефицитными состояниями.

В рекомендациях основной акцент сделан на 6 систематических группах микроорганизмов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*). Данный выбор основан на том, что существуют сотни различных пробиотиков (однокомпонентных или их комбинаций), некоторые из них применяются только локально в определенных странах, поэтому решение о включении конкретного пробиотика основывалось на наличии его в Европе. По этой же причине *Lactobacillus acidophilus* LB, инаktivированные нагреванием, были включены в рекомендации, несмотря на то что они не попадают в рамки определения пробиотиков. Между тем рабочей группой было обнаружено, что некоторые бренды, в зависимости от страны-производителя, могут иметь различный состав. Кроме того, рабочая группа отмечает, что таксономический состав пробиотических микроорганизмов может отличаться в зависимости от производителей. Как минимум в одном исследовании было продемонстрировано, что производственный процесс (свойства матрицы) оказывает влияние на пробиотические свойства бактерий и определяет различия в свойствах *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) *in vitro* в клинической практике. В данном документе были представлены таксономические эквиваленты бактерий независимо от производителя, однако препараты, содержащие бактерии, могут быть по-разному зарегистрированы в различных странах (как «пищевые добавки», «лекарственные средства» или включены в состав пищевых продуктов). Следует отметить, что пробиотические лекарственные средства имеют более высокое качество микробиологических компонентов и маркировки в сравнении с молочными продуктами или диетическими добавками.

Основными критериями оценки эффективности пробиотиков были объем стула, продолжительность

диареи (время до ее прекращения), также учитывались частота госпитализаций, продолжительность пребывания в стационаре, прибавка в весе после регидратации, наличие рвоты.

В рекомендациях использовались 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 (табл.):

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

Общие вопросы

В ряде метаанализов были оценены эффекты пробиотиков для лечения ОГ. Одним из последних является обновленный Кокрановский обзор (2010). Первоначально были собраны данные 63 РКИ, в которых оценивалась эффективность пробиотиков для лечения острой инфекционной диареи у пациентов всех возрастов. Пробиотики как группа 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 (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 один 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 lactic acid* SF68 (5 РКИ). Остальные пробиотики или их комбинации были оценены в ≤3 исследованиях. В целом качество доказательств было низким; методологические ограничения включали недостаточную рандомизацию; в некоторых исследованиях отсутствовали группы плацебо; применялись различные определения диареи и ее продолжительности. Кроме того, была

обнаружена значимая неоднородность между испытаниями для первичных и вторичных исходов.

Пробиотики с позитивными рекомендациями

Lactobacillus GG (LGG)

Lactobacillus GG (LGG) могут рассматриваться в качестве дополнения к регидратации при ведении детей с ОГ.

В Кокрановском обзоре (поиск данных: июль, 2010 г.) показано, что использование LGG уменьшает продолжительность диареи (11 РКИ; n=2072; СД 27 ч; 95% ДИ от -41 до -13), среднюю частоту стула на 2-й день (6 РКИ; n=1335; СД 0,08; 95% ДИ от -1,3 до -0,2), а также риск диареи продолжительностью ≥4 дня (4 РКИ; n=572; ОР 0,6; 95% ДИ 0,4-0,9).

В последнее время авторы систематических обзоров (поиск данных: май 2013 г.) сосредоточились на исследованиях по использованию LGG для лечения ОГ у детей. Были определены 15 РКИ с участием 2963 детей. По сравнению с контрольной группой при применении LGG общий объем стула оставался неизменным (2 РКИ; n=303; СД 8,97 мл/г; 95% ДИ от -86,26 до 104,2). Между тем комбинированные данные 11 РКИ (n=2444) продемонстрировали, что при применении LGG значительно сокращается продолжительность диареи по сравнению с таковым показателем при приеме плацебо или отсутствием лечения (СД -1,05 дней; 95% ДИ от -1,7 до -0,4). Использование LGG более эффективно в суточной дозе ≥10¹⁰ колониеобразующих единиц (КОЕ) (8 РКИ; n=14 884; СД -1,1 дней; 95% ДИ -1,9 до -0,3) по сравнению с приемом суточной дозы <1010 КОЕ (3 РКИ; n=956; СД -0,9 дня; 95% ДИ от -2,5 до 0,7). Применение LGG эффективно у детей, проходящих лечение в Европе (5 РКИ; n=744; СД 1,3 дня; 95% ДИ от -2,0 до -0,5); в других странах разница между группой LGG и контрольной группой имела пограничную статистическую значимость (6 РКИ; n=1700; СД -0,9; 95% ДИ от -1,8 до 0,08).

Таким образом, можно сделать вывод, что LGG уменьшает длительность диареи; наибольшую пользу получают пациенты, принимающие высокую

Таблица. Пробиотики для лечения острых гастроэнтеритов			
Пробиотики с положительными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендации	Доза
Lactobacillus GG	Низкое	Сильная	≥10 ¹⁰ КОЕ/сут (обычно 5-7 дней)
Saccharomyces boulardii	Низкое	Сильная	250-750 мг/сут (обычно 5-7 дней)
L. reuteri DSM 17938	Очень низкое	Слабая	От 10 ⁸ до 4×10 ⁸ (обычно 5-7 дней)
L. acidophilus LB (инаktivированные нагреванием)	Очень низкое	Слабая	Минимально 5 доз по 10 ¹⁰ КОЕ >48 ч Максимально 9 доз по 10 ¹⁰ КОЕ на 4,5 дня
Пробиотики с негативными рекомендациями			Причина
Enterococcus faecium (штамм SF68)	Низкое	Сильная	Вопросы безопасности (возможен перенос генов резистентности к ванкомицину)

суточную дозу LGG ($\geq 10^{10}$ КОЕ/сут; как в стационаре, так и амбулаторно) и территориально проживающие в Европе.

Качество доказательств было снижено из-за методологических ограничений многих исследований, включенных в обзор. Ограничения были связаны в основном с нечеткой рандомизацией. В испытаниях использовались различные определения диареи.

S. boulardii

S. boulardii могут быть использованы в качестве дополнения к регидратации при ведении 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-й день. Кокрановский обзор (поиск данных: июль, 2010 г.) продемонстрировал, что использование S. boulardii снижает риск диареи ≥ 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 вмешательства использование S. boulardii значительно снижает продолжительность диареи (11 РКИ; n=1306; СД -0,99 дня; 95% ДИ от -1,4 до -0,6) и риск диареи на третий 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 до -0,5). Нарушения методологии в исследованиях были такими же, как в исследованиях по LGG.

L. reuteri DSM 17938 (и оригинальный штамм ATCC 55730)

L. reuteri DSM 17938 рассматривается в качестве дополнения к регидратации при ведении детей с ОГ.

Ранее было установлено, 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 55 730, не содержащий нежелательные плазмиды. Биоэквивалентность L. reuteri ATCC 55 730 и L. reuteri DSM 17 938 была оценена в исследованиях in vitro, также подтверждено сходство в отношении хромосомного набора генов, характеристик колоний и морфологии клеток и других свойств.

В недавнем систематическом обзоре (август, 2013 г.), разработанном специально для этих рекомендаций, оценивались данные об эффективности L. reuteri DSM 17 938 (в настоящее время имеется в продаже) и исходного штамма L. reuteri ATCC 55 730 при лечении ОГ у детей. Два РКИ (n=196) оценивали L. reuteri DSM 17 938 и 3 РКИ (n=156) — L. reuteri ATCC 55 730 с участием госпитализированных детей в возрасте 3-60 мес. Ни в одном из исследований не оценивали 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 до -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, этот систематический обзор и метаанализ РКИ показали, что основные свойства L. reuteri DSM 17 938 сходны с таковыми оригинального штамма L. reuteri ATCC 55 730, что следует учитывать при ведении детей с ОГ. Полученные результаты распространяются только на госпитализированных детей. Что касается амбулаторного лечения и экономической целесообразности, необходимо дополнительно изучить влияние L. reuteri на пациентов в зависимости от страны. В исследованиях также определялись нарушения методологии.

Инактивированные нагреванием

L. acidophilus LB

Инактивированные при нагревании L. acidophilus LB могут рассматриваться в качестве дополнения к регидратации при ведении детей с ОГ.

Эффективность штамма L. acidophilus LB, инактивированного высокой температурой, оценивали в 1 систематическом обзоре (август, 2013 г.), разработанном специально для этого руководства. Были проанализированы данные 4 РКИ с участием 305 детей в возрасте 1-48 мес, находившихся как в условиях стационарного, так и амбулаторного лечения. Ежедневное потребление L. acidophilus LB варьировалось в общей сложности от 5 доз 10^{10} КОЕ >48 ч до 8 доз 10^{10} КОЕ >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 от -26,5 до -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; 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). Таким образом, 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 не подпадают под классическое определение пробиотиков.

Пробиотики с негативными рекомендациями

Enterococcus faecium (штамм SF68)

E. faecium SF68 не следует использовать при лечении детей с ОГ из-за проблем безопасности.

В ряде РКИ оценивались эффекты E. faecium SF68 (30-36). Анализ подгрупп Кокрановского обзора (поиск данных на 2010 г.) продемонстрировал, что Enterococcus LAB SF68 снижает риск продолжительной диареи ≥ 4 дней (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. С учетом, что риск подобной передачи в естественных условиях не может быть исключен, рабочая группа приняла решение, что пробиотики, имеющие проблемы с безопасностью, не должны использоваться у детей.

Пробиотики с недостаточным количеством доказательных данных для формулирования рекомендаций

Отсутствуют данные

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

Проблемы методологии (нет рекомендаций)

Escherichia coli Nissle 1917. Были идентифицированы два РКИ с использованием Escherichia coli Nissle 1917. В первом многоцентровом (РФ, Украина) оценивались эффективность и безопасность Escherichia coli Nissle 1917 у 113 детей в возрасте 2-47 мес с острой диареей длительностью <3 дней, без обезвоживания или с умеренным обезвоживанием, которые лечились амбулаторно. При применении Escherichia coli Nissle 1917 отмечалось сокращение продолжительности диареи по сравнению с плацебо на 2,3 дня (медиана 2,5 против 4,8 дня соответственно; $p<0,05$). При использовании

Escherichia 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 придерживались общих методологических ограничений.

Во втором многоцентровом РКИ (РФ, Украина) принимали участие 151 детей в возрасте 1-47 мес с острой диареей, которая сохранялась в течение >4 дней подряд, но менее 14 дней и с умеренной дегидратацией организма. При этом отмечалось сокращение продолжительности диареи по сравнению с приемом плацебо на 3,3 дня (в среднем 2,4 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 Escherichia coli Nissle 1917 по сравнению с плацебо на 14-й день (70/75 против 50/76 соответственно; $p<0,05$) и на 21-й день (74/75 против 54/76 соответственно; $p<0,05$). В этом исследовании также прослеживались некоторые проблемы методологии, касающиеся оценки результатов лечения.

Взятые в совокупности результаты не могут быть надежным источником для формирования рекомендаций в отношении применения E. coli Nissle 1917 при ОГ.

Нет спецификации по штаммам микроорганизмов (нет рекомендаций)

L. acidophilus. По результатам одного РКИ, проведенного в Индии (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 $\pm$ 0,06 против 2,32 $\pm$ 0,06 ч соответственно; СД 0,04 дня; 95% ДИ 0,03-0,05). Значимых различий между группами по вторичным исходам обнаружено не было (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 с L. acidophilus (штамм не указан) в качестве дополнительного лечения в дозе 10×10^9 КОЕ (штамм не указан, не ясно, живые или инактивированные; n=40), и группой плацебо — в среднем частота стула на 2-й день (4,0 $\pm$ 3,2 против 4,0 $\pm$ 3,6 соответственно; СД 0,0; 95% ДИ от -1,49 до 1,49) и на 3-й день (1,4 $\pm$ 2,6 против 2,3 $\pm$ 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 $\pm$ 0,9 против 3,9 $\pm$ 1,2 дня соответственно; СД -0,6; 95% ДИ от -1,04 до -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.

L. acidophilus и B. bifidum. Эффективность L. acidophilus и B. bifidum оценивались в 2 РКИ. Первое исследование было проведено у 62 стационарных больных в возрасте 6-36 мес с острой, бескровной, небактериальной диареей продолжительностью <2 дней. По сравнению с группой плацебо при применении L. acidophilus и B. bifidum (спецификация штаммов не уточняется) в дозе 3×10^9 КОЕ в течение 5 дней уменьшалась продолжительность диареи (4,5 $\pm$ 0,8 против 3,4 $\pm$ 0,8 дня соответственно; $p=0,027$), частота дефекации ($p=0,042$) и продолжительность пребывания в стационаре (2,7 $\pm$ 0,6 против 2,1 $\pm$ 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 продемонстрировано, что по сравнению с плацебо применение L. acidophilus и B. bifidum (без спецификации штамма) при разных

Продолжение на стр. 56.



Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах

Продолжение. Начало на стр. 54.

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 его 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.

L. acidophilus и B. infantis. Были обнаружены два открытых РКИ. В первом 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* (не были представлены штаммы), применяемых в течение 4 дней, оценивалась в дозе 3×10^9 КОЕ. По сравнению с контрольной группой применение пробиотиков приводило к значительному сокращению продолжительности диареи ($86,4 \pm 19,2$ против $74,4 \pm 16,8$ ч соответственно; СД -12 ч; 95% ДИ от -19 до -5) и частоты диареи на 1-й и 2-й дни госпитализации ($p < 0,01$).

Второе испытание 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 6×10^9 КОЕ/сут в течение 2 дней, значительно снижалась продолжительность диареи ($69,6 \pm 41$ против $38,4 \pm 17$ ч соответственно; СД -31,2 ч; 95% ДИ от -46 до -17); однако влияния на частоту стула и продолжительность госпитализации выявлено не было.

На основании результатов исследований рекомендации составлены не были, так как отсутствовали данные по штаммам микроорганизмов.

Доступно только одно РКИ (нет рекомендаций)

B. lactis (B12) и S. thermophilus (ТН4). Китайские ученые провели одно РКИ 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* ТН4 и без них. Независимо от используемой дозы, длительность диареи была одинаковой в обеих группах ($2,8 \pm 1,7$ против $2,8 \pm 1,7$ дня; СД 0,0 ч при 95% ДИ от -0,55 до 0,55). Некачественная методология и небольшое количество данных не позволили сформулировать рекомендации.

L. rhamnosus 573L/1, 573L/2, 573L/3. В Польше провели двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ($n=87$), в котором оценивали эффективность *L. rhamnosus* 573L/1, 573L/2, 573L/3 у детей в возрасте от 2 мес до 6 лет. Было обнаружено, что введение дозы $1,2 \times 10^{10}$ КОЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней по сравнению с приемом плацебо не влияет на продолжительность диареи любой этиологии ($3,5 \pm 2,3$ против 4 ± 3 дня соответственно; СД 0,5 дня, 95% ДИ -1,65 до 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 ($n=39$; $3,2 \pm 1,45$ против $4,8 \pm 2,8$ дня соответственно; СД -1,6 дня, 95% ДИ -3,0 до -0,1; $p=0,03$). Качество доказательств было оценено как среднее, однако небольшое количество РКИ не позволило сформулировать рекомендации.

Lactobacillus helveticus R0052 и L. rhamnosus R0011.

По данным РКИ, проведенного в Чехии, у детей с ОГ в возрасте 12–72 мес, которым осуществляли лечение *L. helveticus* R0052 и *L. rhamnosus* R0011 (ранее известные как *L. acidophilus* Rosell-11 и *L. rhamnosus* Rosell-11) амбулаторно ($n=38$) по сравнению с теми, кто принимал плацебо ($n=33$), была значительно меньшая продолжительность диареи ($4,0 \pm 2,0$ против $5,45 \pm 2,2$ дня; СД 1,45 дня; 95% ДИ от -2,5 до -0,4).

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

L. delbrueckii var bulgaricus, L. acidophilus, S. thermophilus, B. bifidum. В Италии в одном 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 у семейных врачей 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 ОР, значительно снижает продолжительность диареи (медиана 70 ч; МИ 49–101 против 115,5 ч, МИ 95,2–127 соответственно), по оценкам, разница (-37 ч; МИ -47 до -25; $p < 0,001$).

Нет спецификации по штаммам и только одно РКИ (нет рекомендаций)

Bacillus mesentericus и Clostridium butyricum и 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 ($1,8 \pm 1,6$ против $2,9 \pm 1,4$ дня соответственно; СД -1,1 дня; 95% ДИ от -1,7 до -0,5).

L. acidophilus, L. paracasei, L. bulgaricus, L. plantarum, B. breve, B. infantis, B. longum и S. thermophilus. Индийские ученые провели двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ($n=224$) у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет с острой ротавирусной диареей продолжительностью < 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-го 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; $p < 0,001$).

L. acidophilus, L. rhamnosus, B. longum и S. boulardii. В проведенном в Боливии РКИ у 64 госпитализированных детей в возрасте 1–23 мес с ротавирусной

диареи 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 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 продолжительности диареи; однако разница между группами не была статистически значимой (медиана 60 против 84,5 ч соответственно; $p=0,06$). Кроме того, 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 ($p=0,31$).

Общие комментарии

1. Регидратация является ключевым методом лечения ОГ, который должен применяться как можно в более ранние сроки.

2. В целом пробиотики (как группа) в качестве дополнения к регидратации уменьшают длительность диареи примерно на 1 день. Однако объединение различных пробиотических штаммов в метаанализ остается под вопросом.

3. Пробиотические эффекты 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 не следует 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. Рабочая группа рекомендует при выборе пробиотика 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.

Специфические рекомендации

1. Для лечения детей с ОГ в качестве дополнения к регидратации может рассматриваться применение следующих пробиотиков:

- LGG, *S. boulardii* — низкое качество доказательств; сильные рекомендации.
- *L. reuteri* DSM 17938 и инактивированные нагреванием *L. acidophilus* LB (последние, традиционно обсуждаются с другими пробиотиками, но к таковым не относятся) — очень низкое качество доказательств, слабые рекомендации.

2. *E. faecium* SF68 — не следует назначать детям с ОГ, потому что этот штамм является вероятным реципиентом генов резистентности к ванкомицину.

Будущие направления в изучении пробиотиков при ОГ

1. Необходимо проведение регионспецифических исследований по изучению экономической эффективности пробиотиков с подтверждением их безопасности.

2. Роль пробиотиков для лечения ОГ в эпоху ротавирусной вакцинации до сих пор не установлена.

3. Поскольку норовирус в некоторых случаях становился причиной ОГ, эффективность пробиотиков в лечении ОГ норовирусной этиологии должна быть подтверждена.

JPGN Volume 58, Number 4, April 2014.

Сокращенный перевод **Владимира Савченко**

