

УДК 616.33-008.75]

## Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике

И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В настоящее время во всем мире достаточно широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков, несмотря на тот факт, что их эффективность все еще остается спорной. В данном обзоре представлены сведения об основных микроорганизмах, обладающих пробиотическими свойствами. Суммированы имеющиеся на сегодняшний день доказательные данные, касающиеся целесообразности использования пробиотиков с профилактической и лечебной целью, отражены современные подходы к применению пробиотиков для лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний ЖКТ, в частности антибиотик-ассоциированной диареи, инфекций ЖКТ, воспалительных заболеваний кишечника,

для эрадикации *H. pylori*. Определено место пробиотиков в профилактике инфекционных заболеваний (особенно инфекций дыхательных путей) у детей и взрослых, рассмотрено использование пробиотиков при аллергических заболеваниях, урогенитальных инфекциях у женщин, хирургической патологии, а также другие возможные и перспективные направления применения данной группы лекарственных средств. Отдельное внимание в статье уделено вопросам безопасности пробиотиков.

**Ключевые слова:** пробиотики, пребиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, инфекции ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника, профилактическое применение, безопасность.

## Potential for the Use of Probiotics in Clinical Medicine

I.V. Andreeva

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Currently, prophylactic and therapeutic use of probiotics is a common practice worldwide, although their effectiveness remains controversial. This review presents data on main probiotic microorganisms. This paper summarizes available evidence-based data on the rationale for the prophylactic and therapeutic use of probiotics as well as current approaches to their use for treatment and prevention both infectious and non-infectious GI tract conditions/diseases, primarily antibiotic-associated diarrhea, GI infections, inflammatory bowel diseases, *H. pylori* eradication therapy. The magnitude of probiot-

ics in the prevention of infections (especially, respiratory tract infections) in adults and children, and the potential for the use of this drug class in the treatment of allergy, female genitourinary tract infections, surgical diseases, and their promising use in the other fields of clinical medicine are also considered. A focus on safety issues concerning the use of probiotics is made.

**Key words:** probiotics, prebiotics, antibiotic-associated diarrhea, GI infections, inflammatory bowel diseases, prophylactic use, safety.

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева  
214019, Смоленск, а/я 5

Основоположником концепции пробиотиков является И.И. Мечников, который еще в начале XX века предложил практическое использование микробных культур-антагонистов для борьбы с болезнетворными бактериями, причем способ применения был очень простой: употреблять простоквашу, обогащенную культурой *Lactobacillus bulgaricus* для профилактики различных заболеваний [1].

В России отмечается особенная «привязанность» к использованию пробиотиков как при заболеваниях ЖКТ, так и при внекишечной патологии – при ОРВИ, атопическом дерматите, патологии ЛОР-органов, при т. н. вторичном иммунодефиците, у детей при подготовке к вакцинации, «для оптимизации физического развития», при гинекологических заболеваниях и даже при онкопатологии, гипертонической болезни, бронхиальной астме и т. п.

Однако до конца 90-х годов прошлого столетия в Национальной медицинской библиотеке США MEDLINE было только около 80 статей, посвященных пробиотикам. За последние 10 лет, а точнее – в основном с 1998 г. в MEDLINE появилось более 1600 публикаций о пробиотиках, из них более 200 рандомизированных контролируемых исследований и 5 метаанализов.

Чем же вызван столь возросший интерес к данной группе микроорганизмов? Существуют ли достоверно-обоснованные данные по эффективности и безопасности их применения?

### Терминология

Впервые термин «пробиотик» был предложен в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell, которые подразумевали под пробиотиками вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других [2]. Потом стали говорить о пробиотиках как о содержащей живые микроорганизмы пищевой добавке, которая благотворно влияет на организм животных, способствуя восстановлению баланса кишечной микрофлоры [3]. Однако наиболее точным, по-видимому, является следующее определение: пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [4, 5].

Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок, содержащих штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека или микробные метаболиты, благотворно влияющие на организм человека.

Наряду с этим, достаточно часто используются еще два термина – «пребиотики» и «симбиотики».

«Пребиотики» – неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстом кишечнике. Чтобы компонент пищи был классифицирован как пребиотик, он не должен подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, не должен абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, однако должен являться селективным субстратом для роста и/или метаболической активации одного вида или определенной группы микроорганизмов, заселяющих толстый кишечник, приводя к нормализации их соотношения [6, 7]. Пребиотики находятся в молочных продуктах, кукурузных хлопьях, крупах, хлебе, луке репчатом, цикории полевом, чесноке, фасоли, горохе, артишоке, спаргагусе, бананах и многих других продуктах. Основными пребиотиками являются инулин, олигосахариды и лактулоза [8–10].

«Симбиотики» представляют собой сочетание пробиотиков с пребиотиками, что потенциально улучшает выживаемость и приживаемость в кишечнике пробиотиков, а также избирательно стимулирует рост и активацию метаболизма индигенных лактобактерий и бифидобактерий [5, 6].

### Общие данные

Список пробиотических микроорганизмов, которые могут оказывать полезное действие, достаточно большой. В табл. 1 указаны основные представители пробиотических микроорганизмов [4].

Микроорганизмы-продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), являющиеся наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека [12], относятся к основным пробиотикам. Лактобактерии являются факультативными анаэробами (т. е. могут переносить небольшое количество кислорода во внешней среде, но значительно лучше растут без кислорода). Бифидобактерии – облигатные анаэробы (т. е. вообще не переносят кислород). Из других микроорганизмов нужно отметить дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*, которые также используются в производстве пива и вина [12]. Антибактериальные препараты не обладают активностью в отношении грибов, что может использоваться как преимущество при создании пробиотиков. *Bacillus subtilis* и *Bacillus cereus* – сапрофитные спорообразующие анаэробы, пробиотическая активность при применении спор которых точно не установлена [4].

Таблица 1. Основные микроорганизмы-пробиотики

Виды <i>Lactobacillus</i>	Виды <i>Bifidobacterium</i>	Различные микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. crispatum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> подтип <i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i> *
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus acidilacti</i>
<i>L. gasserii</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Oxalobacter formigenes</i>
<i>L. johnsonii</i>		<i>Bacillus subtilis</i> *
<i>L. paracasei</i>		<i>Bacillus cereus</i> *
<i>L. plantarum</i>		<i>Enterococcus faecium</i> **
<i>L. lactis</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. rhamnosus</i>		
<i>L. salivarius</i>		

**Примечание:** \* пробиотическая активность точно не установлена; \*\* остается открытым вопрос о безопасности применения из-за потенциальной патогенности *E. faecium* и возможной его резистентности к ванкомицину [11].

Необходимо отметить, что пробиотик должен обладать следующими свойствами [5, 13]:

1) Способность оставаться жизнеспособным при прохождении через ЖКТ (это свойство может быть определено заранее *in vitro*. Он должен быть устойчив к действию желчных кислот, соляной кислоте и панкреатическим ферментам);

2) способность к адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника;

3) возможность колонизации кишечника или соответствующего органа-мишени;

4) синтез антимикробных веществ, активных против патогенных микроорганизмов;

5) безопасность при применении у человека;

6) стабильность при хранении в обычных условиях;

7) клинически доказанная польза для здоровья.

### Безопасность пробиотиков

Пробиотические препараты на основе лактобактерий и бифидобактерий характеризуются хорошей переносимостью и в целом безопасны при применении у человека [14–16].

В связи с тем, что большинство из известных на настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры организма млекопитающих или присутствует в пищевых продуктах, потребляемых уже несколькими поколениями людей по всему миру, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (*Food and Drug Administration – FDA*) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству Организации Объединенных Наций (*The Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO*) заключают, что пробиотики, в целом, считаются

безопасными и имеют т. н. GRAS статус (*Generally Regarded As Safe*). Наличие последнего означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [13]. Однако на основании нескольких заключений [17, 18] указанные выше организации отмечают, что пробиотики теоретически могут вызывать четыре типа нежелательных лекарственных реакций [13,19]:

- системные инфекции;
- негативное влияние на метаболизм;
- чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц;
- перенос генов резистентности.

Имеется несколько публикаций, описывающих случаи возникновения системных инфекций, вызванных применением пробиотиков (табл. 2).

Не зарегистрировано случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями. Энтерококки, несмотря на то, что некоторые штаммы обладают пробиотическими свойствами, не следует рассматривать в качестве пробиотиков в связи с тем, что энтерококки являются важными возбудителями нозокомиальных инфекций, а также в связи с выявлением у них гена резистентности к ванкомицину [11, 13].

Предрасполагающими факторами возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении пробиотиков являются выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, предшествующее хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности были тяжелые основные заболевания [13].

В течение 5 лет (1995–2000 гг.) в Финляндии выполнялась национальная программа по мониторингу безопасности пробиотиков, целью которой было оценить возможное влияние повышения

Таблица 2. Зарегистрированные системные инфекции при применении пробиотиков

Пробиотики	Типы системных инфекционных осложнений
<i>Lactobacillus</i> spp.	Эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония [20–24]
<i>S.boulardii</i>	Фунгемия, чаще из-за контаминации сосудистых катетеров [25–28]
<i>S.cerevisiae</i>	Описано 57 случаев фунгемии, вызванной <i>S.cerevisiae</i> , причём в 31 из них пациенты получали пробиотики или находились в контакте с лицами, получавшими их [29]
<i>B. subtilis</i>	Бактериемия, септицемия, холангит [30, 31]
<i>Enterococcus</i> spp.	Нозокомиальные инфекции [32]

частоты применения пробиотиков (в частности, *L.rhamnosus GG*) на частоту возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Данный штамм лактобактерий широко используется в Финляндии как пробиотик с 1990 г. Как оказалось, лактобактерии были выделены в 0,02% случаев всех бактериологических исследований крови, в том числе в 0,2% случаев исследований крови с положительным результатом, и не было отмечено тенденций, свидетельствующей о росте частоты возникновения бактериемии, вызванной лактобактериями. Средняя частота бактериемии составила 0,3 случая на 100 000 жителей в год. Идентификация на уровне штаммов была проведена в 66 случаях бактериемии, вызванной *Lactobacillus*, при этом 48 штаммов были действительно микроорганизмами семейства *Lactobacillus*, из них 26 штаммов были *L.rhamnosus* и 11 изолятов были идентичны штамму *L.rhamnosus GG*. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что увеличение применения пробиотика *L.rhamnosus GG* не привело к росту частоты возникновения бактериемий, вызванных *Lactobacillus* [33].

### Статус пробиотиков

В настоящее время пищевые добавки и продукты питания, содержащие пробиотики, находятся в свободной продаже, причём в ряде стран (например, в Великобритании, США, некоторых странах Европы) их относят к продуктам питания и биологически активным добавкам к пище, а не к лекарственным средствам. В связи с этим в отношении пробиотиков не существует установленных регуляторных требований, касающихся качества коммерческих препаратов пробиотиков.

Ниже приведены несколько примеров бактерий-пробиотиков, находящихся в продаже в странах Европы и США, добавление которых к ежедневному рациону может оказать положительный эффект на состояние организма человека. Так, *L.casei* DN-114001 входит в состав молочнокислых продуктов «Актимель» (Actimel, Danon), применение

его показано при диарее; *L.acidophilus* NCFM содержится в небольших количествах во многих йогуртах, при его назначении в адекватных количествах может снижаться непереносимость лактозы; *L.leuteri* SD2112 продается в США в виде капсул, применяется в терапии диарее ротавирусной этиологии; *L.plantarum* 299V применяется в восстановительном периоде после хирургических вмешательств [34].

В России, помимо множества биологически активных добавок к пище, содержащих пробиотики, существуют официально зарегистрированные препараты пробиотиков (табл. 3).

### Применение пробиотиков для лечения и профилактики патологии ЖКТ

#### Острая диарея

В связи с увеличивающейся резистентностью кишечных патогенов к антибиотикам появилась необходимость поиска новых методов лечения диареи. В настоящее время разрабатываются методы вакцинации против кишечных инфекций, таких как холера и ротавирусная инфекция. Использование пробиотиков или непатогенных микроорганизмов, колонизирующих стенку кишечника и ограничивающих избыточный рост патогенных бактерий, является еще одним перспективным методом лечения диареи. Конкуренция за рецепторы слизистой уменьшает адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов, позволяя «полезным» бактериям размножаться на поверхности слизистой [35].

Лактобактерии и бифидобактерии секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами и подавляющие жизнедеятельность кишечных патогенов. Они также способствуют снижению кислотности кишечного содержимого, что может подавлять размножение кишечных патогенов. Некоторые пробиотики, как, например, *Lactobacillus GG*, обладают иммуномодулирующим

Таблица 3. Некоторые препараты пробиотиков, зарегистрированные в России

Название препарата	Состав	Компания-производитель
Ацилакт	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Российские производители
Аципол	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + грибки кефирные	ЗАО «Лекко», Россия
Бактисубтил	Споры <i>Bacillus subtilis</i> IP5832	Мэрион Меррелл С.А., Франция
Биобактон	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	НИИ комплексного использования молочного сырья ГП, Россия
Биоспорин	Биомасса живых <i>Bacillus subtilis</i> + <i>Bacillus licheniformis</i>	Центр военно-технических проблем биологической защиты НИИ микробиологии Минобороны России
Бифидумбактерин	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Российские производители
Бификол	<i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>E. coli</i> M 17	Российские производители
Бифилиз	<i>Bifidobacterium bifidum</i> + лизоцим	Российские производители
Бифилонг	Лиофилизированная смесь <i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>Bifidobacterium longum</i>	Российские производители
Бифиформ	<i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	Ferrosan A/S
Бифиформ-Малыш	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i> + витамины	Ferrosan A/S
Гастрофарм	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> (LB-51) и биологически активные продукты их жизнедеятельности	A/O Plastchim, Болгария
Диа-Биофлор	<i>E. coli</i>	«Диалек» (Предприятие диагностических и лекарственных препаратов), Беларусь
Колибактерин	<i>E. coli</i> M 17	Российские производители
Лактобактерин	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Российские производители
Линекс	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Lek, Словения
Пробифор	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	ЗАО «Партнер», Россия
Споробактерин	Биомасса живых <i>Bacillus subtilis</i> 534	ООО «Бакорен», Россия
Энтерол	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Laboratories BIOCOTEX, Франция

эффектом и могут уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке [35].

В Национальной медицинской библиотеке США находятся протоколы 43 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований и 5 мета-анализов, посвященных применению пробиотиков для профилактики и лечения диареи, в том числе и антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*.

В 2002 г. были опубликованы результаты мета-анализа 18 рандомизированных контролируемых исследований применения стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении острой диареи у детей. Необходимо отметить, что исследования отличались между собой не только по дизайну и исследуемому пробиотику, но и по этиологии диареи. Бактериальная этиология диареи отмечалась только в нескольких исследо-

ваниях, включавших небольшое количество пациентов. В большинство исследований включались пациенты с вирусной диареей однако, тип вируса варьировал в разных исследованиях. Так, ротавирусная инфекция была причиной диареи в 10-100% случаев в различных исследованиях. В проанализированных исследованиях применялись следующие пробиотики: *Lactobacillus GG* (*L. rhamnosus*) – 9 исследований, другие пробиотики (*B. infantis*, *B. subtilis*, *Enterococcus* spp., *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. delbrückii*, *L. reuteri*, *S. bouldari* и *S. thermophilus*) – 9 исследований. Как оказалось, при применении пробиотиков в среднем отмечается уменьшение продолжительности симптомов диареи примерно на 1 день. Большинство исследований показало уменьшение продолжительности заболевания на 0,6–1,0 день, в то время как в трех исследованиях (амбулаторные пациенты) наблюдалось сокраще-

ние продолжительности диареи на 1,5–3,0 дня. Следует отметить, что в исследованиях, изучавших применение лактобактерий, наблюдалось наибольшее сокращение продолжительности диареи – на 1,1 дня по сравнению с контролем, в то время как при использовании других микроорганизмов продолжительность болезни уменьшалась на 0,6 дня. По результатам данного метаанализа, по крайней мере, один пробиотик – *L.rhamnosus GG* может быть рекомендован для терапии острой диареи у детей совместно с оральной регидратацией [36].

В 2002 г. был впервые опубликован, а в 2004 г. дополнен коктрановский мета-анализ, посвященный оценке эффективности пробиотиков при острой инфекционной диарее, в который вошли 23 рандомизированных контролируемых исследования с общим числом участвовавших пациентов (взрослых и детей) – 1917. В группе применения пробиотиков отмечалось сокращение продолжительности симптомов диареи на 30,5 ч (12 исследований) и достоверно снижался риск сохранения диареи на 3-й день применения пробиотиков (*относительный риск* –  $OR = 0,66$ , 15 исследований). Необходимо отметить, что ограничением данного метаанализа являлся тот факт, что практически все исследования, включенные в него, проводились в странах с низким уровнем летальности, включая летальность от диареи. Основным заключением данного метаанализа является утверждение, что пробиотики – это возможное дополнение к регидратационной терапии при лечении острой инфекционной диареи у детей и взрослых, однако требуются дополнительные данные, касающиеся применения конкретных режимов назначения пробиотиков у различных групп пациентов [37].

В третий метаанализ, посвященный лечению острой инфекционной диареи у детей, было включено 9 двойных слепых плацебо контролируемых исследований, посвященных применению микроорганизмов *Lactobacillus* spp. в сравнении с плацебо. Оказалось, что применение пробиотиков сокращает продолжительность диареи у детей в среднем на 0,7 дня, а также уменьшает количество дефекаций на 1,6 в сутки ко второму дню лечения. Результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что пробиотики являются эффективным и безопасным методом лечения инфекционной диареи у детей [38].

### **Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)**

*Антибиотик-ассоциированная диарея* (ААД) является относительно частой нежелательной лекарственной реакцией при проведении антибактериальной терапии. По данным различных авто-

ров, частота развития ААД у госпитализированных пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия предрасполагающих факторов может варьировать от 3 до 29%, причем ААД может протекать в различных формах – от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита [39].

Применение пробиотиков для лечения и профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи является вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния [40, 41]. К настоящему времени выполнены три метаанализа, касающиеся эффективности применения пробиотиков для лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи.

В первый метаанализ включались рандомизированные контролируемые исследования эффективности пробиотиков в сравнении с плацебо для профилактики ААД. Всего 22 исследования применения пробиотиков (*Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces* spp.) соответствовали критериям включения в метаанализ, однако только 7 из них с общим числом пациентов 881 были гомогенны. По результатам этого метаанализа, отмечается выраженная польза от назначения пробиотиков (*обобщенный относительный риск* – 0,396), однако существует необходимость проведения дальнейших исследований в данной области, поскольку доказательства эффективности все еще неопределенные [42].

Результаты второго метаанализа [43] показали, что пробиотики, в частности дрожжевые грибы и лактобактерии, помогают предотвратить антибиотик-ассоциированную диарею. Из 9 обнаруженных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период с 1966 по 2000 гг., в двух изучалось применение пробиотиков у детей. В четырех случаях использовались дрожжевые грибы (обычно *S. boulardii*), еще в четырех – лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*) и в одном применялись штаммы энтерококков, продуцирующие молочную кислоту (*E. faecium*). В трех исследованиях применялась комбинация пробиотических штаммов бактерий. Во всех 9 случаях пробиотики назначались вместе с антибиотиками, в то время как контрольная группа получала антибиотики и плацебо. При анализе полученных данных были выявлены преимущества терапии пробиотиками. Оказалось, что количество случаев диареи при применении антибиотиков было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой, причем прием дрожжевых грибков снизил частоту возникновения диареи на 61% (при 95% *доверительном интервале* (ДИ) 0,25–0,62,  $p < 0,001$ ), а лактобактерий – на 66% (95% ДИ, 0,19–0,61,  $p < 0,01$ ).

В третьем метаанализе определялась эффективность применения пробиотика *Saccharomyces boulardii* для профилактики ААД у взрослых и детей. В метаанализ было включено 5 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом пациентов – 1076. По сравнению с плацебо терапия с использованием пробиотика *S. boulardii* снижала риск возникновения ААД с 17,2 до 6,7%. Число пациентов, которых надо пролечить пробиотиком для профилактики 1 случая антибиотик-ассоциированной диареи, составило 10. Таким образом, применение *S. boulardii* умеренно эффективно для антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых и детей, которые получают антибиотики по различным показаниям (в подавляющем большинстве случаев по поводу инфекций дыхательных путей) [44].

Механизм действия пробиотиков при лечении и профилактике диареи заключается в нескольких моментах: для *S. boulardii* – данный дрожжевой грибок продуцирует протеолитический фермент, препятствующий связыванию токсинов А и В, вырабатываемых *C. difficile*, с рецепторами [40]; для микроорганизмов *Lactobacillus* spp. – это стимуляция местного иммунитета слизистой кишечника (синтез IgА и IgG, высвобождение интерферона), выработка соединений, обладающих антимикробной активностью и препятствие адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам [43].

Таким образом, проведенные метаанализы, в целом, показали, что пробиотики обладают определенным эффектом в лечении диареи и профилактике ААД.

### Воспалительные заболевания кишечника

Изменение состава кишечной микрофлоры играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и *неспецифический язвенный колит* (НЯК). Существуют предположения, что пробиотики и симбиотики способны благоприятно воздействовать на воспалительный процесс в стенке кишечника.

Изучение эффективности данных препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника проводилось в ходе ряда контролируемых и неконтролируемых клинических исследований. Данные, касающиеся поддержания ремиссии заболевания благодаря применению лекарственных средств, ограничены тремя небольшими рандомизированными плацебо контролируемые исследованиями.

Как показали два исследования, назначение пробиотиков *Lactobacillus GG* и *E. coli* штамм Nissle 1917 при болезни Крона в активном периоде заболевания не сопровождалось статистически значимым клиническим улучшением [45, 46].

В ходе небольшого рандомизированного контролируемого исследования был выявлен положительный эффект применения *S. boulardii* в сочетании с месалазином в активной фазе НЯК. Так, частота возникновения рецидивов составила 37,5% в группе пациентов, получавших только месалазин, и 6,25% – в группе терапии месалазином в сочетании с пробиотиками [47].

После выполнения колэктомии с илеоректальным анастомозом по поводу НЯК у 50% пациентов в долгосрочном периоде последующего наблюдения развивается рецидив заболевания. В ходе двух рандомизированных плацебо контролируемых исследований, включавших 76 пациентов, проводилось изучение эффективности использования пробиотика VSL#3, содержащего живые лиофилизированные бактерии (4 штамма *Lactobacillus*: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii* подгруппа *bulgaricus*; 3 штамма *Bifidobacterium*: *B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*; и 1 штамм *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) через 1 месяц после назначения антибиотиков. Согласно полученным результатам в первом исследовании, продолжавшемся в течение 9 месяцев, у 85% пациентов, принимавших VSL#3, сохранялась ремиссия, тогда как у всех пациентов контрольной группы наблюдался рецидив НЯК [48].

Во втором исследовании длительностью 1 год ремиссия также отмечалась у 85% пациентов, получавших пробиотики, по сравнению только с 6% пациентов в группе плацебо [49]. Тем не менее, важно отметить, что в обоих клинических исследованиях при назначении пробиотиков пациенты находились в состоянии полной ремиссии, которая была достигнута применением антибиотиков до начала терапии VSL#3, и, кроме того, количество назначавшегося VSL#3 было выше, чем использовавшееся в более поздних исследованиях и в обычной клинической практике ( $1,8 \times 10^{12}$  КОЕ в сутки).

В отличие от двух исследований с применением VSL#3, описанных выше, применение *L. rhamnosus GG* не сопровождалось выраженным клиническим эффектом при назначении пациентам с острым воспалением послеоперационного слепого кармана [50].

В 2003 г. P. Gionchetti и соавт. опубликовали результаты нового рандомизированного контролируемого исследования применения комплекса пробиотиков VSL#3 для послеоперационной профилактики развития воспаления слепого кармана. Пациенты получали либо VSL# (9  $\times 10^{11}$  КОЕ в сутки), либо плацебо в течение 12 месяцев после закрытия илеостомы и формирования слепых кар-

Таблица 4. Клинические исследования эффективности пробиотиков при инфекции, вызванной *H. pylori*

Авторы публикации, год	Дизайн исследования	Используемый пробиотик / препарат сравнения (плацебо)	Категория и число пациентов	Длительность периода лечения пробиотиком	Сопутствующая терапия	Длительность периода последующего наблюдения	Основные результаты
Armuzzi A., е.а., 2001 [54]	Двойное слепое плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus GG</i>	60 пациентов инфицированных <i>H. pylori</i>	2 нед	1-недельная стандартная 3-компонентная эрадикационная терапия	6 нед	Отсутствие статистически значимых различий в эффективности эрадикации <i>H. pylori</i> между группой применения пробиотика (дополнительно к эрадикационной терапии) и плацебо
Sanducci F., е.а., 2000 [55]	Открытое плацебо контролируемое исследование	Лиофилизированный штамм <i>Lactobacillus acidophilus LB</i>	120 пациентов	1 нед	1-недельная стандартная 3-компонентная терапия	6 нед	В группе терапии пробиотиком в сравнении с плацебо увеличилась частота эрадикации <i>H. pylori</i> (88% vs 72%)
Cats A., е.а., 2003 [56]	Открытое плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus casei</i> штамм Shirota / плацебо	20 взрослых, инфицированных <i>H. pylori</i>	3 нед	–	–	Снижение уреазной активности у 64% пациентов, получавших пробиотик по сравнению с 33% пациентов контрольной группы (p=0,22)
Stemonini F., е.а., 2002 [57]	Тройное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование в параллельных группах	3 группы активного лечения (1) <i>Lactobacillus GG</i> (2) <i>Saccharomyces boulardii</i> (3) <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i> vs плацебо	85 взрослых без клинической симптоматики, инфицированных <i>H. pylori</i>	2 нед	1-недельная стандартная 3-компонентная терапия	5–7 нед	Не отмечено статистически достоверных различий между группами в частоте эрадикации <i>H. pylori</i>
Felley C.P., е.а., 2001 [58]	Двойное слепое плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1	52 добровольца, инфицированных <i>H. pylori</i>	3 нед	2-недельная терапия кларитромином (все пациенты после завершения терапии пробиотиком)	4–8 нед	Применение пробиотика вызвало снижение количества <i>H. pylori</i> , уменьшение выраженности воспаления и активности гастрита, однако частота эрадикации <i>H. pylori</i> при назначении пробиотика не увеличилась
Michetti P., е.а., 1999 [59]	Открытое исследование	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1	20 добровольцев, инфицированных <i>H. pylori</i>	2 нед	2-недельная терапия омепразолом/плацебо	4 нед	Показатели уреазного дыхательного теста по окончании лечения были достоверно ниже по сравнению с исходными, независимо от группы лечения. По результатам биопсии у всех пациентов отмечалась персистенция <i>H. pylori</i> , независимо от получаемого лечения
Mrda Z., е.а., 1998 [60]	Открытое исследование	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NAS	14 взрослых, инфицированных <i>H. pylori</i>	8 нед	–	8 нед	Эрадикация <i>H. pylori</i> была достигнута у 6 из 14 пациентов



Окончание табл. 4.

Pantoflickova D., e.a., 2003 [61]	Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus johnsonii</i> / плацебо	50 добровольцев, инфицированных <i>H. pylori</i> , без клинической симптоматики	16 нед	–	–	Ни у одного из пациентов не наблюдалось полное выздоровления, однако уменьшились тяжесть и активность воспаления слизистой оболочки желудка
Sakamoto I., e.a. 2001 [62]	Перекрестное исследование	<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL 2716 (LG21)	29 пациентов с инфекцией, вызванной <i>H. pylori</i>	8 нед	–	–	2–100-кратное снижение коллестра <i>H. pylori</i> , однако полной эрадикации не отмечалось ни у одного пациента
Sheu B.S., e.a., 2002 [63]	Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus</i> spp. / <i>Bifidobacterium</i> spp. / плацебо	160 пациентов, инфицированных <i>H. pylori</i>	5 нед	1-недельная стандартная 3-компонентная эрадикационная терапия	8 нед	Более высокая частота эрадикации в группе пробиотика (91% vs 78% при ITT-анализе)
Wendakopon C.N., e.a., 2002 [64]	Открытое исследование	<i>Lactobacillus</i> spp. ( <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> ) и <i>Streptococcus thermophilus</i>	27 женщин, инфицированных <i>H. pylori</i> без клинической симптоматики	4 нед	–	4 нед	Положительный уреазный дыхательный тест у 26 из 27 пациентов, хотя штаммы пробиотика показали активность в отношении <i>H. pylori in vitro</i>
Wang K.-Y., e.a., 2004 [65]	Рандомизированное плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (La5) и <i>Bifidobacterium lactis</i> (Bb12)	70 пациентов с инфекцией, вызванной <i>H. pylori</i>	6 нед	–	4–8 нед	Достоверное снижение уреазной активности <i>H. pylori</i> , снижение степени обсеменённости <i>H. pylori</i> и уменьшение интенсивности симптомов гастрита в группе терапии пробиотиками
Sykora J., e.a., 2005 [66]	Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 (Актимель)	86 детей с инфекцией, вызванной <i>H. pylori</i>	2 нед	1-недельная стандартная 3-компонентная эрадикационная терапия	4 нед	Достоверно более высокая частота эрадикации в группе дополнительной терапии пробиотиком (84,6% vs 57,5% при ITT-анализе и 91,6% vs 61,3% при анализе в соответствии с протоколом)
Myylyluoma E., e.a., 2005 [67]	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99 и <i>Protonibacterium freudenreichii</i> ssp. shermanii JS	47 пациентов с инфекцией, вызванной <i>H. pylori</i>	4 нед	1-недельная стандартная эрадикационная терапия	–	Более высокая частота эрадикации в группе дополнительной терапии пробиотиками (91% vs 79%), однако различия статистически недостоверные
Tursi A., e.a., 2004 [68]	Рандомизированное двойное слепое исследование	<i>Lactobacillus casei</i> группа <i>casei</i> / отсутствие лечения	70 пациентов с инфекцией, вызванной <i>H. pylori</i> , у которых отмечалась неэффективность трехкомпонентной терапии первой линии	10 дней	10-дневная четырехкомпонентная схема (ранитидин висмута субцитрат + эзометропразол или пантопразол + амоксициллин + тинидазол)	4 нед	Частота эрадикации была сопоставима в группах лечения (97,1% vs 93,7% при ITT-анализе и 94,3% vs 85,7% при анализе в соответствии с протоколом), однако в группе дополнительной терапии пробиотиком отмечалась достоверно меньшая частота возникновения нежелательных явлений (14,7% vs 34,4%, p<0,05)

манов. У 90% пациентов, получавших пробиотики, отмечалась ремиссия после 1 года терапии в сравнении с 60% пациентов в группе плацебо [51].

Во втором исследовании (случай-контроль) с участием 117 пациентов была оценена эффективность применения пробиотика *L. rhamnosus GG* для послеоперационной профилактики развития слепых карманов. Как оказалось, острое воспаление слепого кармана наблюдалось достоверно реже в группе применения пробиотика, чем в группе, предоставлявшей исторический контроль [52].

Таким образом, использование пробиотиков может оказывать положительный эффект при воспалительных заболеваниях кишечника, однако для уточнения и подтверждения приведенных данных требуется проведение дальнейших контролируемых исследований.

### **Эрадикация *Helicobacter pylori***

Несмотря на тот факт, что в настоящее время существуют эффективные схемы эрадикации *H. pylori* с использованием ингибиторов протонной помпы в комбинации с двумя антибиотиками (кларитромицин + амоксициллин) или с метронидазолом, при применении лекарственных средств могут возникать нежелательные лекарственные реакции и имеется вполне обоснованное опасение того, что эффективность данной терапии вскоре значительно уменьшится, что связано, в первую очередь, с развитием резистентности *H. pylori* к антибиотикам [53].

Проведен целый ряд клинических исследований по оценке эффективности пробиотиков в эрадикации *H. pylori* (табл. 4).

Таким образом, большинство полученных результатов свидетельствует об эффективности пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H. pylori*, однако значительная разнородность проведенных исследований, небольшое число пациентов в исследованиях, отсутствие единого подхода к оценке эффективности эрадикации *H. pylori*, различие в схемах терапии, использованных штаммах пробиотиков и применение комбинированных препаратов, содержащих несколько различных пробиотических штаммов, диктует необходимость проведения крупномасштабных двойных слепых рандомизированных исследований для подтверждения эффективности пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H. pylori*.

### **Атопические заболевания**

Согласно одной из гипотез, причиной широкого распространения атопических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма или экзема, являются качественные и количественные изме-

нения кишечной микрофлоры. Так, у лиц, страдающих данными заболеваниями, было обнаружено повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в кале [69–71].

Показано, что приём некоторых пробиотиков (лакто- и бифидобактерий) может стимулировать противовоспалительный и противоаллергический ответ, что, предположительно, обусловлено их способностью компенсировать нарушения состава микрофлоры и нормализовать проницаемость кишечной стенки [72, 73]. Не исключено, что возможные механизмы действия пробиотиков включают конкурентное микробное взаимодействие, продукцию антибактериальных метаболитов, изменение состояния слизистой кишечника и модуляцию иммунного ответа [74]. Согласно другой гипотезе, пробиотики усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку цитокинов, связанную с аллергическим воспалением [71].

Существует ряд клинических исследований, посвященных оценке профилактического и лечебного эффекта пробиотиков при атопических заболеваниях, проведенных в последние годы.

### **Профилактика возникновения атопической экземы**

В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании 159 беременных женщин с атопией в анамнезе (экзема, ринит, астма у пациентки, её ближайших родственников или мужа) принимали по 2 капсулы *L. rhamnosus GG* ( $1 \times 10^{10}$  КОЕ в сутки) или плацебо в течение 2–4 нед до родов. В последующие 6 месяцев кормящие грудью матери и/или непосредственно дети продолжали получать тот же препарат. Первичным конечным результатом являлась частота возникновения хронической рецидивирующей атопической экземы у ребенка (период последующего наблюдения – 2 и 4 года). При обследовании детей в возрасте 24 месяцев частота возникновения атопической экземы составляла 23% у детей, получавших пробиотик, по сравнению с 46% детей в группе плацебо (ОР 0,51; 95% ДИ 0,32–0,84,  $p=0,0008$ ). Относительный риск возникновения атопической экземы при применении пробиотиков составил 0,51, а число пациентов, которое необходимо пролечить пробиотиком для предотвращения 1 случая атопической экземы – 4,5. Аналогичная тенденция отмечалась в группе детей, находившихся на естественном вскармливании (15% vs 47% соответственно; ОР 0,32; 95% ДИ 0,12–0,85), а также при повторном обследовании детей через 4 года от момента начала исследования (26% vs 46% соответственно; ОР 0,57; 95% ДИ 0,33–0,97). Относительный риск возникновения

атопической экземы при применении пробиотиков через 4 года практически не изменился и составил 0,57, а частота положительных кожных скарификационных проб на пищевые аллергены не отличалась между группами (20% в группе лечения пробиотиком и 18% – в контрольной группе). Последний факт свидетельствует о том, что использование пробиотиков не уменьшает степень сенсибилизации организма к пищевым аллергенам, а способствует тому, что сенсибилизация не проявляется клинически [75].

Еще в одном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, в котором приняли участие 62 пары (матери и дети с высоким риском возникновения атопического заболевания), также было показано, что назначение пробиотиков *L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb12* женщинам во время беременности и кормления грудью значительно снижает риск возникновения у ребенка атопической экземы в течение первых 2 лет жизни в сравнении с плацебо (15% и 47% соответственно; относительный риск 0,32;  $p=0,0098$ ). Интересным является тот факт, что наиболее выраженный эффект применения пробиотиков у матерей отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина, трансформирующего фактор роста бета-2 (TGF-beta2) в молоке [76].

Важно отметить, что применение пробиотиков при беременности и грудном вскармливании включено в «Рекомендации по ведению пациентов с атопическим дерматитом», разработанные Американской академией дерматологии (табл. 5) [77].

### Лечение атопической экземы

В плацебо контролируемом исследовании по оценке эффективности применения *L. rhamnosus GG* у детей с атопической экземой и аллергией на коровье молоко принял участие 31 ребенок (возраст 2,5–15,7 месяцев). Все дети получали питательную молочную смесь на основе высокогидролизованной сыворотки с или без добавления *L. rhamnosus GG* ( $5 \times 10^8$  КОЕ/г) в течение 1 месяца. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале SCORAD. При оценке через 1 месяц было отмечено значительное снижение суммы баллов у детей, получавших пробиотик (с 26 до 15,  $p=0,008$ ), по сравнению с группой плацебо (с 21 до 19 баллов,  $p=0,89$ ). Однако каких-либо других различий между группами отмечено не было, а через 2 месяца показатели шкалы практически сравнялись (16 и 14 соответственно) [73].

Во втором рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 27 детей (средний возраст 4,6 месяца) с атопической экземой, находившихся на грудном вскармливании, были переведены на искусственное вскармливание с молочной смесью на основе высокогидролизованной сыворотки с или без добавления одного из двух штаммов пробиотиков: *L. rhamnosus GG* (ATCC 53103) ( $3 \times 10^8$  КОЕ/г) или *B. lactis Bb-12* ( $1 \times 10^9$  КОЕ/г) в течение 6 месяцев. Основными оцениваемыми критериями были распространенность, тяжесть и субъективные симптомы (зуд и нарушение сна) атопической экземы, оцениваемые с помощью шкалы SCORAD. Спустя 2 месяца балльная оценка тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD уменьшилась в обеих лечебных группах по сравнению с контрольной группой ( $p=0,002$ ). Так, оценка по шкале составляла 16 баллов перед началом исследования, уменьшилась в группе *B. lactis Bb-12* до 0 и в группе *L. rhamnosus GG* до 1, по сравнению с 13,4 баллами в контрольной группе. Однако спустя 6 месяцев оценка по шкале SCORAD сравнялась в трех группах [78].

В третьем исследовании проводилось сравнение эффективности молочной смеси на основе высокогидролизованной сыворотки с добавлением живого штамма *L. rhamnosus GG* ( $1 \times 10^9$  КОЕ/г) или термоинактивированного *L. rhamnosus GG* и без добавления пробиотиков у 35 детей (средний возраст 5,5 месяцев) с атопической экземой и аллергией на коровье молоко. Набор пациентов был остановлен преждевременно после появления жалоб от родителей пациентов на возникновение нежелательных симптомов со стороны ЖКТ (диарея) только у детей, получавших термоинактивированный *L. rhamnosus GG*. Остается неясным, почему у детей данной группы возникли эти симптомы. Оценка по шкале SCORAD достоверно снизилась во всех трех группах в ходе 2-месячного периода исследования [79].

В четвертом двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании, в котором участвовало 58 детей (средний возраст 5,2 года) с атопической экземой, продолжавшемся 6 недель, оценивалась клиническая эффективность комбинации двух штаммов *Lactobacillus* (лиофилизированные штаммы *L. rhamnosus* 19070-2 и *L. reuteri* DSM 122460, доза составляла  $10^{10}$  КОЕ каждого штамма 2 раза в день) в сравнении с плацебо. К 6-й неделе 56% пациентов, принимавших пробиотики, отметили улучшение по сравнению с 15% пациентов группы плацебо ( $p=0,001$ ), хотя оценка по шкале SCORAD (первичный критерий эффективности) значительно не изменилась. Отмечалось уменьше-

Таблица 5. Рекомендации по профилактике атопии у ребенка матерью во время беременности и после родов

Рекомендация	Уровень доказательности	Описание
Диета	I-II-2	Отсутствие обоснованности строгой диеты и избегания контакта с аэроаллергенами
Избежание контакта с аэроаллергенами	I	
Длительное грудное вскармливание	II-2	Отсутствие доказательств предотвращения атопии, отсрочка начала заболевания
Применение пробиотиков	I	Отсрочка начала заболевания

**Примечание:**

I – хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования;

II-1 – хорошо организованные контролируемые исследования без рандомизации;

II-2 – хорошо организованные когортные исследования или аналитические исследования типа «случай-контроль», проведенные в более чем одном центре.

ние распространенности экземы в ходе фазы активного лечения [80].

Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 56 детей в возрасте от 6 до 18 месяцев со среднетяжелой и тяжелой формами атопического дерматита были рандомизированы либо на получение пробиотика, содержащего  $1 \times 10^9$  *L. fermentum* VRI-033 PCC, 2 раза в день на протяжении 8 недель, либо плацебо. Заключительная оценка по шкале SCORAD, проводившаяся через 16 недель от момента начала терапии, показала статистически достоверное уменьшение индекса тяжести атопического дерматита в группе применения пробиотика; у достоверно большего числа детей в группе использования пробиотика по сравнению с плацебо отмечалось улучшение оценки по шкале SCORAD относительно исходного состояния (24,9% vs 17,4,  $p=0,01$ ), а по завершении исследования у большего числа пациентов в группе применения пробиотика тяжесть атопического дерматита оценивалась как легкая (14,5% vs 8,3%) [81].

В исследовании с аналогичным дизайном 230 детей с клиникой атопического дерматита или атопической экземой и предполагаемой непереносимостью коровьего молока получали либо терапию 4 пробиотическими штаммами *Lactobacillus GG*, либо плацебо в течение 4 недель. Через 4 недели после окончания исследования у 120 детей была проведена двойная слепая плацебо контролируемая проба на переносимость коровьего молока. Как оказалось, не было отмечено статистически значимых различий в изменении оценки по шкале SCORAD между исследуемыми группами непосредственно после окончания лечения и через 4 недели. Однако у детей, сенсibilизированных к белку коровьего молока (наличие специфических IgE), применение лактобактерий привело к более выраженному снижению оценки по шкале SCORAD, чем в группе

плацебо (-26,1 vs -19,8,  $p=0,036$ ), от исходного визита до оценки через 4 недели после завершения лечения. Результаты данного исследования свидетельствуют, что у детей с клиникой дерматита (экземы) применение *Lactobacillus GG* облегчает симптомы заболевания только у пациентов с IgE-зависимой формой заболевания [82].

**Лечение аллергического ринита**

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании приняли участие 38 подростков и молодых людей, страдавших аллергией к пыльце березы (респираторные проявления и конъюнктивит) и получавших *L. rhamnosus GG* (2 капсулы, содержащие по крайней мере  $5 \times 10^9$  КОЕ 2 раза в сутки) или плацебо в течение 5,5 месяцев: 2,5 месяца до начала сезона, 1 месяц (май) в течение сезона, и 2 месяца – после его окончания. Симптомы поллиноза оценивались по 10-балльной шкале отдельно для глазных, назальных и лёгочных проявлений. Исследование не выявило какого-либо влияния терапии пробиотиками на степень выраженности симптомов заболевания как в течение сезона, так и в последующие 2 месяца [83].

В другом плацебо контролируемом исследовании аналогичного дизайна было отмечено улучшение качества жизни через 30 дней в группе детей (80 пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом), получавших молоко, обогащенное *L. paracasei*-33 ( $2 \times 10^9$  КОЕ/флакон), в сравнении с простым молоком (плацебо), что проявлялось снижением частоты возникновения симптомов ринита ( $p=0,037$ ) и степени причиняемого ими беспокойства ( $p=0,022$ ) [84].

**Нежелательные эффекты терапии.** В одном из исследований были отмечены нежелательные явления со стороны ЖКТ при приеме *L. rhamnosus GG*; при использовании *L. paracasei* 33 каких-либо серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Таким образом, в одном из исследований был доказан выраженный эффект приёма пробиотика *L.rhamnosus GG* в профилактике возникновения атопической экземы у детей с семейным анамнезом атопии. На настоящий момент отсутствуют доказательства того, что лечение пробиотиками помогает детям с уже развившейся атопической экземой или предотвращает ее развитие, помогает контролировать течение аллергического ринита или бронхиальной астмы. Поэтому эффективность пробиотиков в качестве терапевтических средств при аллергических состояниях пока остается спорной.

### Профилактика инфекционных заболеваний у детей

#### Профилактика инфекций дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта

Инфекции дыхательных путей (ИДП) и ЖКТ по-прежнему остаются особенно актуальной проблемой у детей, посещающих детские коллективы. Так, у детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ), отмечается в 1,5–3,0 раза выше риск развития ИДП и ЖКТ по сравнению с «домашними» детьми [85, 86]. Считается, что прием пробиотиков может улучшить иммунные свойства макроорганизма, в особенности устойчивость к инфекционным заболеваниям ЖКТ. Заслуживают внимания три исследования в данной области.

Первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование было проведено в Финляндии. Целью данного исследования было определить, может ли длительное употребление молока, обогащенного лактобактериями, снизить заболеваемость ИДП (острым средним отитом, синуситом, бронхитом и пневмонией) и ЖКТ у детей, посещающих ДДУ. В исследовании участвовал 571 здоровый ребенок в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст детей 4,6 года). Дети были рандомизированы на 2 группы: первая (282 ребенка) получала молоко, содержащее  $5-10 \times 10^5$  КОЕ/мл *L.rhamnosus GG* (АТСС 53103); контрольная группа (289 детей) получала такое же по составу молоко, но без пробиотика. Исследование продолжалось 7 месяцев (в осенне-зимне-весенний период); в течение всего этого периода дети получали молоко 3 раза в день 5 раз в неделю (~260 мл молока в сутки).

В процессе исследования оценивались продолжительность симптомов ИДП и симптомов со стороны ЖКТ, количество дней отсутствия в детском саду из-за болезни, частота возникновения ИДП и количество курсов антибиотиков, период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей.

Оказалось, что в группе детей, получавших молоко с *Lactobacillus GG*, отмечалось меньшее количество дней отсутствия в детском саду по болезни (4,9 vs 5,8;  $p=0,03$ ); число ИДП было достоверно ниже в группе использования лактобактерий (97 vs 123,  $p=0,05$ ) и на 19% меньше курсов антибиотиков при ИДП назначалось в опытной группе по сравнению с контролем (111 vs 140,  $p=0,03$ ); период отсутствия симптоматики со стороны дыхательных путей был продолжительнее в группе применения лактобактерий по сравнению с контролем (5 vs 4 недели,  $p=0,03$ ), но не отмечено достоверных различий в длительности периода ремиссии симптомов поражения ЖКТ (25 vs 24 недели,  $p=0,2$ ) [87].

В ходе второго многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в Израиле, 201 здоровый ребенок в возрасте 4–10 месяцев был рандомизирован на получение детской молочной смеси, обогащенной *L.reuteri* (первая группа, 68 детей), такой же смеси, но обогащенной *B.lactis* ВВ-12 (вторая группа, 73 ребенка), или просто молочной смеси (плацебо) – третья группа, 60 детей. В течение 12 недель участия в исследовании у детей, получавших пробиотики, было зарегистрировано достоверно меньше эпизодов лихорадки (0,11 vs 0,27 vs 0,41, соответственно,  $p=0,001$ ; ВВ-12 и *L.reuteri* vs плацебо) и продолжительность лихорадки была меньше (0,17 vs 0,86 vs 0,83 соответственно,  $p=0,001$ ; *L.reuteri* vs ВВ-12 и плацебо). В группе плацебо отмечалось достоверно большее число эпизодов диареи (0,02 vs 0,13 vs 0,31 соответственно,  $p=0,001$ ; *L.reuteri* vs ВВ-12 и плацебо) и продолжительность диареи была достоверно выше в группе плацебо (0,15 vs 0,37 vs 0,59 соответственно,  $p=0,001$ ; *L.reuteri* vs ВВ-12 и плацебо) с учетом средних показателей на одного ребенка. В группе пациентов, получавших лактобактерии, по сравнению с группой ВВ-12 или контролем было зарегистрировано достоверно меньше визитов в клинику (0,23 vs 0,52 vs 0,55,  $p=0,002$ ), достоверно меньшее количество дней отсутствия в детском центре (0,14 vs 0,41 vs 0,43,  $p=0,015$ ) и достоверно меньшая частота назначений антибиотиков (0,06 vs 0,21 vs 0,19,  $p=0,037$ ). Частота респираторных инфекций (0,17 vs 0,25 vs 0,24) и количество дней заболевания (0,38 vs 0,68 vs 0,6) достоверно между группами не различались, однако отмечалась тенденция к меньшей заболеваемости и длительности ее в группе, получавшей *L.reuteri* [88].

\* \* \*

Необходимо отметить, что ИДП и ЖКТ являются значимой клинической проблемой не только у

детей, но и у взрослого населения, поскольку нарушают обычную профессиональную деятельность лиц трудоспособного возраста. Исследования, в которых изучалась эффективность профилактического применения пробиотиков, проводились и у взрослых. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании изучалось влияние профилактического приёма пробиотика *L. reuteri* (АТСС55730) на частоту и длительность периодов временной нетрудоспособности, вызванной ИДП и инфекциями ЖКТ у взрослых трудоспособных лиц. В исследовании участвовали 262 относительно здоровых добровольца в возрасте 18-65 лет, которые принимали ежедневно *L. reuteri* в дозе  $10^8$  КОЭ (132 человека) или плацебо (130 человек) в течение 80 дней. Оказалось, что эпизоды временной нетрудоспособности по причине вышеуказанных инфекций наблюдались у 10,6% лиц, получавших *L. reuteri*, по сравнению с 26,4% в группе плацебо ( $p < 0,01$ ). Частота возникновения данных эпизодов в группе плацебо также превышала таковую в группе лиц, получавших пробиотик (0,9% vs 0,4% соответственно;  $p < 0,01$ ). Особенно выраженный эффект от приёма *L. reuteri* наблюдался у лиц, работавших посменно в течение ночного периода времени. Так, из 53 участников исследования с данным режимом работы у 33% представителей группы плацебо отмечалось возникновение респираторных или гастроинтестинальных инфекций, тогда как в группе лиц, получавших *L. reuteri*, эпизодов инфекции выявлено не было. В представленном исследовании существует ряд ограничений, основными из которых следует считать высокую частоту исключения из него участников по причине некомплаентности и тот факт, что 31% исследуемой популяции составляли лица, работавшие посменно, и невозможность дать детальное описание профилактического механизма действия препарата [89].

Во втором рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, проведенном в Германии, оценивалось влияние использования пробиотика, содержащего штаммы *L. gasseri* RA 16/8, *B. longum* SP 07/3 и *B. bifidum* MF 20/5, по крайней мере, в течение 3 месяцев в зимне-весенний период, на частоту возникновения, выраженность симптомов и продолжительность эпизодов простуды (ОРВИ) у взрослых. Около 500 взрослых в возрасте от 18 до 67 лет были рандомизированы либо на дополнительное получение витаминов и минералов, содержащих пробиотики, либо на применение тех же витаминов и минералов, но без пробиотиков. Если у участников исследования возникали эпизоды простуды или ОРВИ, они ежедневно фиксиро-

вали в дневниках выраженность симптомов заболевания. Как оказалось, общая оценка выраженности симптомов простуды по оценочной шкале, продолжительность эпизодов простуды, число дней с лихорадкой были ниже в группе применения пробиотиков по сравнению с контрольной группой ( $79,3 \pm 7,4$  vs  $102,5 \pm 12,2$  баллов ( $p = 0,056$ ),  $7,0 \pm 0,5$  vs  $8,9 \pm 1,0$  дней ( $p = 0,045$ ),  $0,24 \pm 0,1$  vs  $1,0 \pm 0,3$  дней ( $p = 0,017$ ), соответственно). Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют, что применение пробиотиков в сезон повышенной заболеваемости ОРВИ статистически достоверно укорачивает продолжительность симптомов простуды на 2 дня и уменьшает выраженность ее симптомов [90].

Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют об эффективности применения пробиотиков (в первую очередь, *L. rhamnosus GG*, *L. reuter*, *L. gasseri* и некоторых бифидобактерий) для профилактики ИДП и ЖКТ как у детей, так и у взрослых, однако данный факт нуждается в подтверждении в ходе дальнейших крупномасштабных исследований.

#### **Профилактика сепсиса, инфекций МВП, некротического энтероколита новорожденных**

В многоцентровом двойном слепом исследовании 585 детей с гестационным возрастом  $< 33$  недель или с массой тела при рождении  $< 1500$  г, которые выжили  $> 2$  недель, были рандомизированы в 2 группы: первая получала *L. rhamnosus GG* один раз в сутки с момента начала энтерального питания до момента выписки из стационара ( $n = 295$ ), вторая – плацебо ( $n = 290$ ). Основными параметрами эффективности в данном исследовании были частота возникновения *инфекций мочевыводящих путей* (ИМП), бактериального сепсиса и *некротического энтероколита* (НЭК). Продолжительность терапии *Lactobacillus GG* и плацебо составила  $47,3 \pm 26,0$  и  $48,2 \pm 24,3$  дня соответственно. При анализе результатов не было выявлено статистически значимых различий между группами по всем трем оцениваемым показателям, но, тем не менее, частота возникновения НЭК и инфекций МВП была ниже в группе пробиотиков по сравнению с контролем (1,4% vs 2,7, и 3,4% vs 5,8 соответственно), а сепсис чаще возникал в группе применения пробиотиков (4,4 vs 3,8). В данном исследовании не была подтверждена эффективность применения лактобактерий для профилактики бактериальных инфекций у недоношенных новорожденных [91].

### Профилактика ротавирусной нозокомиальной инфекции у детей

Ротавирусы являются одной из ведущих причин возникновения нозокомиальных инфекций у детей. Считается, что применение лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus* GG) является эффективным в профилактике ротавирусной инфекции. В двойном слепом исследовании 220 госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 месяцев были рандомизированы либо на получение терапии лактобактериями (*Lactobacillus rhamnosus* GG, n=114), либо плацебо (n=106) в течение всего периода пребывания в стационаре. Общая частота развития ротавирусной нозокомиальной инфекции составила 27,7% (в группе пробиотиков – 25,4%, в контрольной группе – 30,2%, p=0,432). На грудном вскармливании находилось 47 детей (21,4%), из которых у 5 (10,6%) развилась ротавирусная инфекция, а в группе искусственного вскармливания частота была достоверно выше (32,4%, p=0,003). Таким образом, по результатам данного исследования, назначение лактобактерий неэффективно в профилактике нозокомиальной ротавирусной инфекции, в то время как грудное вскармливание можно рассматривать как эффективную меру профилактики данной патологии [92].

### Профилактика некротического энтероколита новорожденных

Некротический энтероколит новорожденных является серьезным заболеванием и до сих пор остается одной из лидирующих причин смертности у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [93]. По данным различных авторов, НЭК развивается у 2,6–28% такого рода детей [94]. Одной из изучаемых стратегий ведения пациентов с НЭК является использование пробиотических препаратов [91, 95, 96]. В проспективном маскированном рандомизированном контролируемом исследовании подтверждена эффективность пробиотиков в профилактике тяжелого НЭК у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г). Н.-С. Лин с соавт. рандомизировали 367 недоношенных детей, которые прожили более 7 суток и которых перевели на обычное (энтеральное) кормление. Пациенты исследуемой группы (180 детей) получали пробиотики *L. acidophilus* и *B. infantis* с грудным молоком; дети контрольной группы (n=187) получали только грудное молоко. Как показали результаты исследования, частота летального исхода или возникновения НЭК 2-й степени и выше была достоверно меньше в группе, получавшей пробиотики, чем в контрольной (5% vs

13%, p=0,009); частота развития НЭК 2-й степени и выше была также ниже в исследуемой группе (1,1 vs 5,3, p=0,04). В группе получения пробиотиков также ниже была частота развития сепсиса (12 vs 19%, p=0,03). За период исследования в контрольной группе было зарегистрировано 6 эпизодов тяжелого НЭК и ни одного эпизода в группе пробиотиков. Для предотвращения 1 случая НЭК необходимо пролечить 27 детей, а для профилактики одного летального исхода, связанного с НЭК, – 31 ребенка. В ходе исследования не было отмечено случаев бактериемии (положительный бактериологический анализ крови), вызванной штаммами *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Таким образом, согласно результатам данного исследования, применение пробиотиков у недоношенных новорожденных совместно с грудным молоком снижает частоту и тяжесть НЭК у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [97].

В другом исследовании частота возникновения НЭК у недоношенных новорожденных с массой тела ≤1500 г, получавших смесь пробиотиков (*B. infantis*, *S. thermophilus* и *B. bifidus*), была достоверно ниже, чем в группе плацебо (4% vs 16,4%; p=0,03). Кроме того, у детей, получавших пробиотики, тяжесть НЭК была менее выражена. Не было зарегистрировано случаев летального исхода НЭК в группе применения пробиотиков, в то время как в контрольной группе 15 (21%) детей погибли от НЭК [98].

Механизм профилактического действия пробиотиков остается еще не до конца выясненным. Возможно, имеет место стимуляция местного гуморального иммунного ответа, увеличение количества В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины, включая специфический антиротавирусный IgA, и усиление фагоцитарной активности макрофагов [99].

### Урогенитальные инфекции у женщин

Урогенитальные инфекции (УГИ) широко распространены среди женщин. Около 1 миллиона женщин ежегодно переносят циститы и вагиниты. Вторичные осложнения данных заболеваний приводят к бесплодию или повышению риска преждевременных родов. Несмотря на большую значимость данных инфекций, подходы к их терапии не претерпели значительных изменений за последние годы. Основными препаратами в лечении УГИ остаются антибиотики и антимикотики, однако с ростом антибиотикорезистентности эффективность данных средств снижается, а при беременности их использование не всегда возможно.

Концепция защитной роли нормальной микрофлоры влагалища (в частности, *Lactobacillus*) легла

в основу терапии УГИ пробиотиками. Впервые эта концепция была сформулирована канадским урологом Эндрю Брюсом в начале 70-х годов прошлого века. В последующем было показано, что штаммы лактобактерий могут колонизировать влагалище при применении вагинальных суппозиториях [100] и снижать риск возникновения ИМП и вагинитов грибковой этиологии [101] и бактериального вагиноза [102]. Тем не менее, недостатком концепции протективных свойств нормальной микрофлоры влагалища является недостаточное количество контролируемых исследований, а также тот факт, что состав микрофлоры влагалища изменяется ежедневно и в течение менструального цикла [103].

Кроме того, микроэкосистема микрофлоры влагалища очень чувствительна к различным факторам, таким как гормональный статус, сексуальная активность, применение оральных контрацептивов, содержание гликогена, рН влагалища, терапия глюкокортикоидами, иммуносупрессивное лечение и т. д. [104, 105]. Так, только у небольшого процента женщин лактобактерии постоянно преобладают в микрофлоре влагалища [106, 107].

Хотя исследования по применению *L.rhamnosus* GR-1 и *L.fermentum* RC-14 в терапии УГИ у женщин проводятся с 1980 г., а врачи в течение уже более 20 лет рекомендуют применение пробиотиков, включая интравагинальное назначение лакто- и бифидобактерий для восстановления микрофлоры влагалища, многие вопросы до сих пор требуют разрешения. Так, информация о наиболее приемлемых штаммах пробиотиков, их эффективности, оптимальных режимах и продолжительности терапии и лекарственной форме стала доступной совсем недавно. Было показано, что интравагинальное введение бактерий-пробиотиков способствует снижению роста патогенных микроорганизмов, оказывая благоприятное влияние на течение бактериального вагиноза и, предположительно, ряда ИМП [5].

Механизм воздействия пробиотиков на слизистую влагалища при урогенитальных инфекциях, предположительно, носит многофакторный характер и обусловлен продукцией молочной кислоты, бактерицидных веществ (антимикробных пептидов или бактериоцинов) и перекиси водорода, модификацией иммунного ответа (синтез IgA и противовоспалительных цитокинов), продукцией биосурфактантов и коллаген-связывающих белков, синтезом специфических молекул, способных снижать вирулентность патогенов и рядом других факторов [5].

Считается, что основным механизмом действия пробиотиков при УГИ у женщин является продукция биосурфактантов и коллаген-связывающих

белков, что ведет к подавлению адгезии патогенных бактерий, а именно, уропатогенов, чувствительных к биосурфактантам: *E. coli* 67, *E. coli* Hu734, *Enterococcus faecalis* 1131, *E. faecalis* 1396, *Proteus mirabilis* 28cii, *Pseudomonas aeruginosa* AK1, *Staphylococcus epidermidis* 3059, *Klebsiella pneumoniae* 3a [5, 107, 109–111].

Тем не менее, несмотря на достаточно большой теоретический базис данной концепции и наличие результатов исследований *in vitro*, число контролируемых клинических исследований, в которых бы подтверждалась эффективность пробиотиков при УГИ, ограничено, а имеющиеся положительные результаты применения пробиотиков получены, в основном, в небольших исследованиях.

Так, рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование было проведено у 64 здоровых женщин-добровольцев, из которых у 25% был диагностирован асимптоматический бактериальный вагиноз. Они принимали ежедневно  $10^9$ - $10^{10}$  *L.rhamnosus* GR-1 и *L.fermentum* RC-14 внутрь в течение 60 дней. Было отмечено значительное снижение колонизации слизистой влагалища грибковой флорой и грамтрицательными палочками, а также повышение количества лактобактерий. Восстановление нормальной микрофлоры влагалища отмечалось у 37% женщин в группе применения пробиотиков и у 13% – в группе плацебо ( $p=0,02$ ) [112].

В 1995 г. в рандомизированном двойном слепом исследовании было показано, что назначение *L.rhamnosus* GR-1 и *L.fermentum* B-54 интравагинально 1 раз в неделю в течение 1 года достоверно снижает частоту ИМП по сравнению с предшествующим годом (с 6 эпизодов в год до 1,9 эпизода,  $p<0,0001$ ) [101].

Помимо положительных результатов применения пробиотиков опубликованы и исследования, в которых эффект от назначения пробиотиков не наблюдался. Так, в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с целью изучения влияния назначения пробиотиков на частоту излеченности бактериального вагиноза женщинам после обычной терапии с применением клиндамицина интравагинально в виде свечей в течение одного менструального цикла интравагинально назначались либо тампоны, содержащие лактобактерии (*L.fermentum*, *L.casei var. rhamnosus* и *L.gasseri*), либо тампоны с плацебо. Как оказалось, не было отмечено улучшения в частоте излеченности после лечения лактобактериями по сравнению с плацебо [113].

В 2001–2003 гг. в Австралии было проведено рандомизированное плацебо контролируемое двойное слепое исследование эффективности пробиоти-



ков в профилактике вульвовагинального кандидоза после терапии антибиотиками. В исследовании участвовали 235 женщин в возрасте 18–50 лет, которым требовалось назначение короткого курса антибиотиков внутрь по поводу негинекологических инфекций. Пациентки были рандомизированы на 4 группы: первая группа – пробиотики внутрь + пробиотики интравагинально (n=67), вторая – пробиотики внутрь + плацебо интравагинально (n=73), третья – плацебо внутрь + пробиотики интравагинально (n=70) и четвертая – плацебо внутрь + плацебо интравагинально (n=68) в течение всего курса терапии антибиотиками и 4 дня после завершения антибактериальной терапии. В качестве пробиотиков для приема внутрь применялся препарат Lactobac, содержащий штаммы *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*, интравагинально назначался препарат Femilac, содержащий *L rhamnosus*, *L delbrueckii*, *L acidophilus* и *Streptococcus thermophilus*. Как оказалось, частота возникновения кандидозного вульвовагинита составила 24, 24, 29 и 17% соответственно, т.е. ни монотерапия пробиотиками, ни комбинация назначения пробиотиков внутрь и интравагинально не снижают риск развития кандидозного вульвовагинита после терапии антибиотиками [114].

В отличие от бактериального вагиноза, при котором наблюдается увеличение рН секрета влагалища, и наличия определенной роли в развитии лечебного эффекта у перекиси водорода, продуцируемой лактобактериями, при остром кандидозном вульвовагините рН влагалища остается в норме и лактобактерии, вероятно, остаются доминирующими микроорганизмами у женщин с отсутствием симптомов кандидоза [115, 116].

Считается, что колонизация МВП и влагалища происходит преимущественно из кишечника, поэтому ежедневный приём пробиотиков внутрь также может оказывать влияние на состав микрофлоры данной области. У женщин в постменопаузе недостаток лактобактерий в микрофлоре влагалища играет важную роль в возникновении бактериурии. Несмотря на то, что в течение нескольких последних лет существует практика назначения пробиотиков внутрь для профилактики УГИ, применение *Lactobacillus rhamnosus* GG внутрь с целью колонизации лактобактериями влагалища у женщин в постменопаузальном периоде показало неэффективность данного метода. Так, колонизация влагалища лактобактериями была достигнута только у 9,5% женщин, хотя ЖКТ был колонизирован у 78,6% [117].

В дальнейшем исследовании нуждается взаимодействие пробиотиков с микрофлорой влагалища.

*In vitro* было показано, что они обладают противовирусным, противогрибковым и антибактериальным эффектом, однако клинических исследований для подтверждения этой гипотезы не проводилось.

Таким образом, в настоящее время не существует достаточно доказательств для рекомендации использования пробиотиков внутрь и/или интравагинально для профилактики и лечения симптоматического бактериального вагиноза и УГИ, хотя не исключено, что применение пробиотиков может оказывать положительный эффект при УГИ и перед введением препаратов пробиотиков в широкую клиническую практику необходимо проведение контролируемых клинических исследований по оценке их эффективности при УГИ [107].

### Другие области применения пробиотиков

#### Хирургические инфекции

Проведенные в 2002 г. рандомизированные контролируемые клинические исследования открыли новые потенциально возможные области применения пробиотиков. Оказалось, что применение пробиотиков, содержащих лактобактерии, в сочетании со специальным питанием, богатым пищевой клетчаткой, снижает риск развития послеоперационных инфекций у реципиентов после трансплантации печени, а также необходимость хирургического вмешательства при остром панкреатите.

В одно из этих исследований, проведенных в Германии, было включено 95 реципиентов после трансплантации печени, которые получали через назоюнальный зонд специальное питание, богатое пищевой клетчаткой (пребиотики), в сочетании с препаратами, содержащими живые (первая группа) или инактивированные (вторая группа) *L. plantarum* 299. Частота послеоперационных инфекций оказалась значительно ниже у тех пациентов, которым вводились живые лактобактерии (13%); во второй группе, получавшей препараты, содержащие инактивированные лактобактерии, она составила 48% [118].

Во втором рандомизированном двойном слепом исследовании, в которое были включены пациенты с тяжелым острым панкреатитом (n=45), частота панкреонекроза, требующего хирургического вмешательства, также оказалась значительно ниже у пациентов, получавших в составе терапии препараты из живых лактобактерий (*L. plantarum* 299) в течение 1 недели (4,5%). В группе сравнения, получавшей пробиотики, содержащие инактивированные лактобактерии, панкреонекроз развился у 7 из 23 пациентов (30%, p=0,023). Средняя длитель-

ность пребывания в стационаре была ниже в группе применения живых пробиотиков (13,7 дней vs 21,4 дня), однако различия не были статистически достоверными [119].

Необходимо отметить, что, по мнению авторов двух указанных выше исследований, применение только пробиотиков является недостаточно эффективным, поскольку содержащимся в них микроорганизмам требуется достаточное количество питательного субстрата (клетчатки), необходимого для интенсивного роста, размножения и выполнения защитных функций. Более того, длительность комплексной терапии (пробиотики + пребиотики) для достижения ее протективного эффекта должна быть не менее 2–3 недель или в течение всего периода, на протяжении которого из кишечника выделяются вероятные патогены [120].

Результаты этих исследований весьма впечатляющие, и их применение могло бы радикально изменить и, возможно, улучшить подходы, используемые для предоперационной подготовки и ведения пациентов, которым проводятся абдоминальные операции.

### Возможные перспективные направления применения пробиотиков

Кроме перечисленных в данной статье областей применения пробиотиков, в настоящее время уже проведены клинические исследования и получены обнадеживающие результаты эффективности пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника [121], для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, в частности, для снижения уровня холестерина в крови [122–124], при неинфекционной диарее у ВИЧ-инфицированных лиц на фоне ВААРТ [125], для профилактики кариеса [126–127] и нозокомиальной (в первую очередь, ротавирусной) диарее [128].

О том, что эти препараты, возможно, являются весьма перспективными, свидетельствуют следующие протоколы текущих коокрановских метаанализов, посвященные пробиотикам:

1. Назначение пробиотиков внутрь для профилактики инфекции у недоношенных новорожденных или новорожденных с низкой массой тела при рождении.

2. Пробиотики при *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее у взрослых.

3. Применение пробиотиков для поддержания ремиссии при болезни Крона.

4. Пробиотики в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи в педиатрии.

5. Пробиотики при неалкогольных жировых гепатозах и/или стеатогепатитах.

6. Пробиотики в профилактике острого среднего отита у детей.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся на настоящий момент подтверждения эффективности пробиотиков при различных состояниях, все еще остается ряд нерешенных вопросов, касающихся применения пробиотиков, среди которых:

– отсутствие пробиотиков в клинических рекомендациях, касающихся терапии даже тех нозологических форм, при которых их эффективность доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях или метаанализах;

– остается неясным, какой пробиотик выбрать при конкретной нозологической форме. Результаты исследований *in vitro* и ряда клинических исследований свидетельствуют, что разные штаммы микроорганизмов имеют различные характеристики, и необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение органоспецифичных особенностей различных пробиотиков и определение функционально-ориентированного подхода к их назначению;

– следует использовать монотерапию или комбинацию разных пробиотиков?

– какое количество микроорганизмов должен содержать пробиотический препарат? Какова оптимальная доза и режим дозирования препарата у детей и взрослых? На настоящий момент отсутствуют исследования, в которых бы проводилось определение «минимальной эффективной дозы» пробиотика. Рекомендуется суточный прием  $10^6$ – $10^9$  пробиотического микроорганизма, однако в нескольких других исследованиях предлагалась более высокая доза.

– какова рекомендуемая длительность терапии и наиболее оптимальный путь введения препарата?

Возможно, когда будут проведены крупномасштабные исследования и найдены ответы на поставленные вопросы, в арсенале врачей появится новый класс эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

### Литература

1. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In: Chalmers Mitchell P, ed. The prolongation of

life: optimistic studies. London: Heinemann, 1907; 161-83.

2. Lilly D. M., Stilwell R. H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1965; 147:747-8.

3. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66:365-78.
4. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 2001, 1-34. Available from: [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf)
5. Hoels C.E., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol* 2005; 47:288-96.
6. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic micro-biota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125:1401-12.
7. Tanaka R., Takayama H., Morotomi M., et al. Effect of administration TOS and *Bifidobacterium breve* 4006 on the human fecal flora. *Bifidobacteria microflora* 1983; 2:17-24.
8. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl 6):1682S-87S.
9. Van Loo J., Cummings J., Delzenne N., et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the HVDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr* 1999; 81:121-32.
10. Rowland I.R., Tanaka R. The effects of transgalactosylated oligosaccharides on gut flora metabolism in rats associated with a human faecal microflora. *J Appl Bacteriol* 1993; 74:667-74.
11. Eaton T.J., Gasson M.J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67:1628-35.
12. Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R., et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl):365S-73S.
13. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
14. Adams M.R., Marteau P. On the safety of lactic acid bacteria from food. *Int J Food Microbiol* 1995; 27:263-4.
15. Naidu A.S., Bidlack W.R., Clemens R.A. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999; 39:113-126.
16. Reid G. Safety of *Lactobacillus* strains as probiotic agents. *Clin Infect Dis* 2002; 35:349-50.
17. Salminen S., von Wright A., Morelli L., et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *Int J Food Microbiol* 1998; 44:93-106.
18. Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W., et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003; 36:775-80.
19. Marteau P., Seksik P., Jian R. Probiotics and health: new facts and ideas. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13:486-9.
20. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C., Hamilton-Miller J.M.T. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:290-2.
21. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1159-60.
22. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S., et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004; 38:62-9.
23. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R., et al. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115:178-81.
24. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:278-80.
25. Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A., et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:16-20.
26. Cherifi S., Cherifi S., Robberecht J., Miendje Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clin Belg* 2004; 59:223-4.
27. Riquelme A.J., Calvo M.A., Guzman A.M., et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:41-3.
28. Lestin F., Pertschy A., Rimek D. Fungemia after oral treatment with *Saccharomyces boulardii* in a patient with multiple comorbidities. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128:2531-3.
29. Munoz P., Bouza E., Cuenca-Estrella M., et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1625-34.
30. Oggioni M.R., Pozzi G., Balensin P.E., et al. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol* 1998; 36:325-6.
31. Richard V., Auwera P., Snoeck R., et al. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:783-5.
32. Gardiner D., Murphey S., Ossman E., Jungkind D. Prevalence and acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:466-8.
33. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H., et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1155-60.
34. Tannock G.W., Tilsala-Timisjarvi A., Rodtong S., et al. Identification of *Lactobacillus* isolates from the gastrointestinal tract, silage, and yoghurt by 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region sequence comparisons. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65:4264-7.
35. Reid G., Jass J., Sebulski M.T., McCormick J.K. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:658-72.
36. Huang J., Bousvaros A., Lee J., et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2625-34.

37. Allen S.J., Okoko B., Martinez E., et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD003048.
38. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109:678-84.
39. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:563-77.
40. Castagliuolo I., Riegler M.F., Valenick L., et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67:302-7.
41. Plummer S., Weaver M., Dee P., Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C.difficile* diarrhea. *Int Microbiol* 2004; 7:59-62.
42. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., et al. Metaanalysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1461-7.
43. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324:1361.
44. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:365-72.
45. Schultz M., Timmer A., Herfarth H.H., et al. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4:5.
46. Malchow H.A. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:653-8.
47. Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1462-4.
48. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-9.
49. Mimura T., Rizzello F., Helwig U., et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-14.
50. Kuisma J., Mentula S., Jarvinen H., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:509-15.
51. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-9.
52. Gosselink M.P., Schouten W.R., van Lieshout L.M., et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:876-84.
53. Boyanova L., Mentis A., Gubina M., et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:388-96.
54. Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F., et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:163-9.
55. Canducci F., Armuzzi A., Cremonini F., et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1625-9.
56. Cats A., Kuipers E.J., Bosschaert M.A., et al. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:429-35.
57. Cremonini F., Di Caro S., Covino M., et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2744-9.
58. Felley C.P., Cortesy-Theulaz I., Rivero J.L., et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:25-9.
59. Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H., et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60:203-9.
60. Mrda Z., Zivanovic M., Rasic J., et al. Therapy of *Helicobacter pylori* infection using *Lactobacillus acidophilus*. *Med Pregl* 1998; 51:343-5.
61. Pantoflickova D., Cortesy-Theulaz I., Dorta G., et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:805-13.
62. Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., et al. Suppressive effect of *Lactobacillus gasserii* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:709-10.
63. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1669-75.
64. Wendakoon C.N., Thomson A.B., Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002; 65:16-20.
65. Wang K.-Y., Li S.-N., Liu C.-S., et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:737-41.
66. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J., et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:692-8.
67. Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T., et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy – a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1263-72.
68. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Modeo M.E.

- Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR662-6.
69. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4:270-5.
70. Schmidt W.P. Model of the epidemic of childhood atopy. *Med Sci Monit* 2004; 10:HY5.
71. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:15-20.
72. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H., et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145:612-6.
73. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:179-85.
74. Research suggests potential role for probiotics in treating allergy. *Infect Dis Childr* 2003; 3:72.
75. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1869-71.
76. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:119-21.
77. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association „Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:391-404.
78. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-10.
79. Kirjavainen P.V., Salminen S.J., Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:223-7.
80. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D., et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:389-95.
81. Weston S., Halbert A., Richmond P., Prescott S.L. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90:892-7.
82. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T., et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60:494-500.
83. Helin T., Haahtela S., Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002; 57:243-6.
84. Wang M.F., Lin H.C., Wang Y.Y., Hsu C.H. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:152-8.
85. Collet J.P., Burtin P., Gillet J., et al. Risk of infectious diseases in children attending different types of day-care setting. *Respiration* 1994; 61(Suppl 1):16-9.
86. Nafstad P., Hagen J.A., Oie L., et al. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics* 1999; 103:753-8.
87. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322:1327.
88. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115:5-9.
89. Tubelius P., Stan V., Zachrisson A. Increasing work-place healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Environ Health* 2005; 4:25.
90. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24:481-91.
91. Dani C., Biadaoli R., Bertini G., et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002; 82:103-8.
92. Mastretta E., Longo P., Laccisaglia A., et al. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:527-31.
93. Lawrence G., Tudehope D., Baumann K., et al. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357:2090-4.
94. Kafetzis D.A., Skevaki C., Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:349-55.
95. Hoyos A.B. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3:197-202.
96. Millar M., Wilks M., Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F354-8.
97. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C., et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115:1-4.
98. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M., et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147:192-6.
99. Kaila M., Isolauri E., Soppi E., et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus strain*. *Pediatr Res* 1992; 32:141-4.
100. Cadieux P., Burton J.G., Gardiner I., et al. *Lactobacillus*

- strains and vaginal ecology. JAMA 2002; 287:1940-1.
101. Reid G., Bruce A. W., Taylor M. Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. Microecol Ther 1995; 23:32-45.
  102. Reid G., Bruce A. W., Fraser N., et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. FEMS Immunol Med Microbiol 2001; 30:49-52.
  103. Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L., et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. Clin Infect Dis 2000; 30:901-7.
  104. Galask R.P. Vaginal colonization by bacteria and yeast. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:993-5.
  105. Eschenbach D.A., Patton D.L., Meier A., et al. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium. Contraception. 2000; 62:107-12.
  106. Schwebke J.R., Richey C.M., Weiss H.L. Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. J Infect Dis 1999; 180:1632-6.
  107. Keane F.E., Ison C.A., Taylor-Robinson D. A longitudinal study of the vaginal flora over a menstrual cycle. Int J STD AIDS 1997; 8:489-94.
  108. Reid G., Burton J., Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. MedGenMed 2004; 6:49.
  109. Wilks M., Wiggins R., Whiley A., et al. Identification and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. J Clin Microbiol 2004; 42:713-7.
  110. Vallor A.C., Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. J Infect Dis 2001; 184:1431-6.
  111. Sablon E., Contreras B., Vandamme E. Antimicrobial peptides of lactic acid bacteria: mode of action, genetics and biosynthesis. Adv Biochem Eng Biotechnol 2000; 68:21-60.
  112. Reid G., Charbonneau D., Erb J., et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 35:131-4.
  113. Eriksson K., Carlsson B., Forsum U., Larsson P.G. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. Acta Derm Venereol 2005; 85:42-6.
  114. Pirotta M., Gunn J., Chondros P., et al. Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. BMJ 2004; 329:548.
  115. Klebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Waltersdorff A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-generating lactobacilli. J Infect Dis 1991; 164:94-100.
  116. Sobel J.D., Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. J Clin Microbiol 1996; 34:2497-9.
  117. Colodner R., Edelstein H., Chazan B., Raz R. Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG. Isr Med Assoc J 2003; 5:767-9.
  118. Rayes N., Seehofer D., Hansen S., et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002; 74:123-7.
  119. Olah A., Belagyi T., Issekutz A., et al. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89:1103-7.
  120. Bonn D. Probiotics reduce risk of gut infections. Lancet Infect Dis 2002; 2:716.
  121. Kajander K., Hatakka K., Poussa T., et al. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:387-94.
  122. Agerholm-Larsen L., Raben A., Haulrik N., et al. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. Eur J Clin Nutr 2000; 54:288-97.
  123. Naruszewicz M., Johansson M.L., Zapolska-Downar D., et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. Am J Clin Nutr 2002; 76:1249-55.
  124. Xiao J.Z., Kondo S., Takahashi N., et al. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. J Dairy Sci 2003; 86:2452-61.
  125. Heiser C.R., Ernst J.A., Barrett J.T., et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. J Int Assoc Physicians AIDS Care 2004; 3:121-9.
  126. Ahola A.J., Yli-Knuutila H., Suomalainen T., et al. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. Arch Oral Biol 2002; 47:799-804.
  127. Nase L., Hatakka K., Savilahti E., et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. Caries Res 2001; 35:412-20.
  128. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z., et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. J Pediatr 2001; 138:361-5.