

## Точки приложения применения пробиотиков в практике-врача-гастроэнтеролога

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.И. Григоренко, И.А. Иськова

### Application points of probiotics in the practice of gastroenterologists

E.V. Maksimova, I.L. Klyaritskaia, Y.A. Moshko, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** пробиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника, эрадикация *H. pylori*

#### Резюме

#### Точки приложения применения пробиотиков в практике-врача-гастроэнтеролога

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.И. Григоренко, И.А. Иськова

В своей практической деятельности врачи-гастроэнтерологи могут использовать пробиотики в следующих клинических ситуациях: профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, эрадикация *H. pylori* и другие. В настоящее время перспективными задачами по изучению микробиоты человека являются следующие: изучение состава кишечной микробиоты и ее функций в поддержании здоровья человека; поиск микробных маркеров развития и ранней диагностики заболеваний человека (заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, ожирение, аутоиммунные, системные и онкологические заболевания); изучение оси «микробиота-мозг» и других функциональных систем взаимодействия между микробиотой и хозяином. Для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта широко применяются пробиотики. В статье приведены результаты исследований, свидетельствующих об эффективности применения пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника, при COVID-инфекции, в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* с целью уменьшения степени выраженности побочных эффектов антибактериальной терапии и повышения приверженности к терапии. В настоящее время не все точки приложения применения пробиотиков изучены. Требуются дальнейшие обширные рандо-

**Максимова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мошко Юрий Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: crimtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Григоренко Елена Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

мизированные контролируемые исследования для достоверной оценки возможности использования пробиотиков в гастроэнтерологической практике.

Ключевые слова: пробиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника, эрадикация *H. pylori*

## Abstract

### Application points of probiotics in the practice of gastroenterologists

*E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia, YA. Moshko, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova*

In their practice, gastroenterologists can use probiotics in the following clinical situations: prevention of antibiotic-associated diarrhea, COVID infection, irritable bowel syndrome, functional constipation, *H. pylori* eradication, and others. Currently, promising tasks for the study of the human microbiota are the following: study of the composition of the intestinal microbiota and its functions in maintaining human health; search for microbial markers of development and early diagnosis of human diseases (diseases of the cardiovascular and nervous systems, obesity, autoimmune, systemic and oncological diseases); study of the microbiota-brain axis and other functional systems of interaction between the microbiota and the host. Probiotics are widely used to prevent and improve the effectiveness of treatment of patients with diseases of the gastrointestinal tract. The article presents the results of studies showing the effectiveness of the use of probiotics in irritable bowel syndrome, in COVID infection, in *Helicobacter pylori* eradication regimens in order to reduce the severity of side effects of antibiotic therapy and increase adherence to therapy. Currently, not all application points for probiotics have been studied. Further extensive randomized controlled trials are required to reliably evaluate the possibility of using probiotics in gastroenterological practice.

Key words: probiotics, antibiotic-associated diarrhea, COVID infection, irritable bowel syndrome, *H. pylori* eradication

Изучению влияния микроорганизмов кишечника на организм человека сто лет назад положил начало известный русский ученый и лауреат Нобелевской премии Илья Мечников, который выдвинул теорию о том, что молочнокислые бактерии способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он также считал, что у человека может наблюдаться «кишечная аутоинтоксикация» и возникающие вследствие ее токсины могут быть выведены или разрушены с помощью замены патогенных кишечных бактерий, например, клостридий, на полезные микроорганизмы [1]. И.И. Мечников считал, что многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека. Илья Ильич Мечников по праву считается основоположником русской микробиологии, иммунологии, геронтологии. Он изучал проблемы старения организма, причины этих процессов и искал способы продлить человеческую жизнь естественными методами, важнейшим из которых считал правильное питание. Мечников изучил связь типа питания и продолжительности жизни в 36 странах и получил удивительный результат: больше всего долгожителей оказалось в Болгарии. Так как он изучал кишечную флору, он связал это с болгарским йогуртом (в Болгарии его также называют кислое молоко «кислое молоко»). В своих трудах он стал представлять широкой общественности полезность болгарского йогурта. Мечников разработал диету с

добавлением молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой» [2]. Появление термина «пробиотики» можно отнести к 1965 г., когда Лилли и Стиллуэлл предложили данный термин и дали следующее определение: «Пробиотики – препараты, стимулирующие рост других микроорганизмов».

С тех пор знания о бактериальных препаратах ушли далеко вперед. В настоящее время используется следующая терминология:

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина.

Пребиотики – это невсасываемые вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры

Синбиотики – это продукты, содержащие пробиотики и пребиотики.

Метабиотики — продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, не содержащие живых бактерий [3, 4].

Схожие определения пробиотиков сформулировала Продовольственная и Сельскохозяйственная организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения: «Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [1, 3, 5].

В течение последних 20 лет растет интерес к роли

микробиоты кишечника в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта, а также возможности применения пробиотиков при лечении гастроэнтерологических заболеваний.

В настоящее время теме микробиоты кишечника посвящены следующие клинические рекомендации: «Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых» (2020 г.) [6]; «Клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) по применению пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта» (2020 г.) [7]; «Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» (2020 г.) [8].

В своей практической деятельности врачи-гастроэнтерологи могут использовать пробиотики в следующих клинических ситуациях: профилактика антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор, эрадикация *H. pylori* и другие [4, 6].

В настоящее время перспективными задачами по изучению микробиоты человека являются следующие: изучение состава кишечной микробиоты и ее функций в поддержании здоровья человека; поиск микробных маркеров развития и ранней диагностики заболеваний человека (заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, ожирение, аутоиммунные, системные и онкологические заболевания); изучение влияния рациона на функции кишечной микробиоты (поиск «идеальных» нутриентов для человека); изучение оси «микробиота-мозг» и других функциональных систем взаимодействия между микробиотой и хозяином; разработка новых подходов к терапии внутренних органов с позиции кишечной микробиоты (пробиотики, антимикробные агенты, генномодифицированные штаммы, фекальная трансплантация и др.) [9, 10, 11].

#### *Основные функции пробиотиков:*

- поддержка колонизационной резистентности
- метаболизм пищевых субстратов
- утилизация конечных метаболитов,
- продукция субстратов, необходимых для макроорганизма
- регуляция местного и адаптивного иммунного ответа [4, 5, 6].

В соответствии с микробиологическими стандартами и законодательными требованиями РФ пробиотики на территории РФ могут быть зарегистрированы как биологически активные добавки (БАД) или лекарственные средства (ЛС). К проби-

отикам, зарегистрированным на территории РФ в качестве БАД для взрослых, относятся бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* и грибы рода *Saccharomyces*, к пробиотикам, зарегистрированным в качестве ЛС – бактерии рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus* и грибы рода *Saccharomyces* [6].

### **Пробиотики и СРК.**

Согласно данным статистики, каждый десятый житель планеты страдает СРК. По данным разных авторов, распространенность СРК колеблется от 3% до 28% в различных странах. Пациенты с СРК – в основном люди трудоспособного возраста (20-40 лет). У женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Прямые и непрямые расходы, связанные с СРК, сравнимы с расходами, связанными с вирусом гриппа. Вероятность купирования симптомов заболевания при наблюдении в течение 12-20 мес. составляет 38%. Несмотря на то, что СРК не оказывает влияния на смертность, заболевание может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводит к значительным прямым и косвенным затратам на лечение и диагностику [12, 13].

Исследование, проведенное во второй половине 2016 г. в Хьюстоне и опубликованное в 2018 г., целью которого было оценить влияние СРК на качество жизни пациентов, включало 1,311 пациента с СРК и 331 врача, который занимался терапией этих пациентов. В ходе исследования были получены следующие результаты: СРК значительно снижает качество жизни пациентов (основные аспекты: производительность труда и социальная жизнь). Большинство пациентов (60%) описали свои симптомы как «крайне надоедливые». Более 50% отметили, что, как минимум, 1 раз в неделю симптомы СРК влияют на трудоспособность и личную жизнь. Только 37% сообщили, что удовлетворены или полностью удовлетворены доступными методами лечения [14].

В таблице 1 приведены пробиотические штаммы, эффективные при СРК [12, 13, 15-20].

Таким образом, по результатам исследований, пробиотики уменьшают выраженность абдоминальной боли и вздутия живота, а также увеличивают показатели уровня качества жизни у пациентов с СРК.

### **Пробиотики и антибиотик-ассоциированная диарея**

Антибиотик-ассоциированный синдром (ААС) является одним из наиболее распространенных побочных эффектов приема антибиотиков. На долю ААД приходится 6-7% случаев диареи. Коррекция микробиотических нарушений, возникающих на фоне АБТ, позволяет избежать развития дисбиоза и связанных с ним нарушений деятельности ЖКТ.

**Пробиотические штаммы, эффективные при СРК**

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843)	1 x 10 <sup>10</sup> КОЕ x 1 раз в день	2	Уменьшение выраженности боли в животе	P. Ducrotté et al., 2012, A.C. Fordet al., 2014
Saccharomyces boulardii CNCM I-745, штамм S. cerevisiae	5 x 10 <sup>9</sup> КОЕ x 2 раза в день	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК	C.H. Choiet al., 2011
Bifidobacterium longum (infantis)35624	1 x 10 <sup>8</sup> КОЕ x 1 раз в день	2	Субъективное уменьшение общих симптомов СРК	P.J. Whorwell et al., 2006 P. Moayyedi et al., 2010
Lactobacillus animalis lactis B <sub>12</sub> , Lactobacillus acidophilus LA-5, Lactobacillus delbrueckii подвид bulgaricus LBY-27, Streptococcus thermophilus STY-31	4 x 10 <sup>9</sup> КОЕ x 2 раза в день	3	Уменьшение выраженности абдоминальной боли и метеоризма	E. Jafariet al., 2014
Lactobacillus plantarum CECT 7484, Lactobacillus plantarum CECT 7485 19 Pediococcus acidilactici CECT7483	1-2 x 10 <sup>9</sup> КОЕ в день (каждого штамма)	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК (опросник IBS-QoL)	V. Lorenzo-Zúñiga et al., 2014
Bifidobacterium bifidum, B. longum, B. infantis, Lactobacillus rhamnosus	1 капсула (250 мг) x 2 раза в день	2	Уменьшение клинических симптомов и устранение синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с СРК с запором	V. Ivashkin et al., 2015

Табл. 2

**Пробиотические штаммы, увеличивающие эффективность эрадикационной терапии инфекции H. pylori**

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
Lactobacillus rhamnosus GG	6 x 10 <sup>9</sup> КОЕ x 2 раза в день*; 1 x 10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup> КОЕ x 2 раза в день	2	*Уменьшение побочных эффектов при терапии первой линии	Y. Dang et al., 2014, V. Ojetti et al., 2012
Saccharomyces boulardii CNCM I-745, штамм S. cerevisiae	5 x 10 <sup>9</sup> КОЕ x 2 раза в день	1	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии	Y. Dang et al., 2014
Lactobacillus reuteri DSM 17938	1 x 10 <sup>8</sup> КОЕ x 3 раза в день	2	Уменьшение побочных эффектов при терапии второй линии с применением левофлоксацина	V. Ojetti et al., 2012

Пробиотическая коррекция может быть безопасным и экономически эффективным методом профилактики ААС. Предполагается, что пробиотики могут предотвращать диарею, поддерживая кишеч-

ную флору и ферментацию углеводов, нарушая потенциальный механизм заболевания и/или конкурентно подавляя рост патогенов [21, 22].

В Кокрейновском обзоре 2015 г. проанализирова-

ны 23 исследования (3938 участников), в которых принимали АБП, в основном аминопенициллины, цефалоспорины, клиндамицин. Испытания включали лечение либо *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, либо *Streptococcus spp.* поодиночке или в комбинации. Частота ААД в пробиотической группе составила 8% по сравнению с 19% в контрольной группе. По результатам метаанализа пробиотический эффект был достоверно доказан [21-24].

В метаанализ S. Blaabjerg et al. включены данные из 17 исследований (3631 пациент), показывающие, что пробиотики могут снижать риск развития ААД на 51%. Наиболее эффективным пробиотическим штаммом оказался *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*.

Также было представлено предварительное доказательство возможной зависимости доза — реакция, с учетом того, что более высокие дозы были связаны с меньшим количеством случаев ААД ( $>5 \times 10^9$  КОЕ = 3,6% против  $< 5 \times 10^9$  КОЕ = 8,9%;  $p < 0,002$ ).

Эти данные подтверждают заключение, основанное на результатах 25 исследований 13 пробиотиков, в которых было определено пороговое значение дозы: в исследованиях с дозой ниже 1010 КОЕ пробиотики, как правило, были неэффективны [21-24].

## Пробиотики и эрадикация инфекции *H. pylori*.

Согласно международным и национальным рекомендациями консенсусам, пациентам с инфекцией *Helicobacter pylori* должна быть назначена эрадикационную терапию, с целью минимизации риска отдаленных осложнений, включая язвенную болезнь, аденокарциному желудка и MALT-лимфому. Важный фактор, снижающий эффективность эрадикации, — возникновение побочных явлений, среди которых чаще всего отмечаются диарея, запор, вздутие живота, тошнота, боль в животе, горечь во рту, дисгевзия, изменения кишечной флоры, нарушение функции печени и грибковая инфекция [25]. Частота побочных реакций колеблется от 5 до 30% и в ряде случаев приводит пациента к решению досрочно закончить лечение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что пробиотики могут играть двойную роль в борьбе с инфекцией *H. pylori*, не только уменьшая выраженность побочных эффектов от проведения антибактериальной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта, но и увеличивая процент успешной эрадикации (табл. 2) [26, 27].

## Пробиотики и COVID-инфекция

Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости гастроинтестинальных симптомов среди пациентов с инфекцией

COVID-19, среди которых на первом месте стоит диарея. Так, наиболее частыми желудочно-кишечными симптомами среди 2477 пациентов с инфекцией COVID-19 в 17 исследованиях были диарея (7,8%) с последующей тошнотой и/или рвотой (5,5%) [28]. В метаанализе 60 исследований ( $n=4243$ ) общая распространенность всех желудочно-кишечных симптомов составила 17,6%. В метаанализе 47 исследований ( $n=10890$ ) распространенность гастроэнтерологических симптомов составила: диарея — 7,7%, тошнота/рвота — 7,8%, боль в животе — 2,7%. Возможные дисбиотические кишечные расстройства могут быть фактором худшего исхода инфекции COVID-19. Нарушение микрофлоры кишечника ведет к неблагоприятному течению хронических легочных заболеваний, особенно у госпитализированных пациентов [29]. У пациентов, которым проводится антибактериальное и противовирусное лечение инфекции SARS-CoV-2, рекомендовано учитывать возможность изменения микробиоценоза кишечника. Некоторые лекарственные препараты, используемые в лечении COVID-19, могут иметь неблагоприятное воздействие на микробиоценоз. Применение азитромицина, а также комбинации ритонавира и лопинавира может спровоцировать тяжелую диарею, дисбиоз кишечника, особенно при поступлении в стационар. Цефтриаксон и другие антибиотики способствуют развитию дисбиотических нарушений и псевдомембранозного колита [28-30].

Целью исследования, проведенного нашими римскими коллегами в 2020 г., было изучить эффективность пробиотиков в терапии COVID-19 за счет иммунорегулирующих свойств [31]. В исследование было включено 70 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19. Основными симптомами у пациентов были лихорадка свыше  $37,5^{\circ}\text{C}$ , одышка, при которой требовалась неинвазивная кислородная поддержка, и кашель. У половины пациентов наблюдалась диарея, однако её тяжесть и длительность не уточнялись. Степень поражения легких у всех больных по данным компьютерной томографии органов грудной клетки составляла более 50%. Все пациенты получали стандартное лечение гидроксихлорохином, азитромицином и тоцилизумабом по отдельности или в комбинации. Больные были рандомизированы на 2 группы: одна группа (42 человека) получала лишь стандартное лечение, а вторая (28 человек) в дополнении к стандартному лечению получала пробиотик, содержащий штаммы *Streptococcus thermophilus* (DSM 32345), *Lactobacillus acidophilus* (DSM 32241), *L. helveticus* (DSM 32242), *L. paracasei* (DSM 32243), *L. plantarum* (DSM 32244), *L. brevis* (DSM 27961) и *Bifidobacterium lactis* (штаммы DSM 32246 и DSM. 32247). Обе группы не отличались между собой по полу, возрасту, количеству больных с диареей, длительности госпитализации и тактике лечения. После рандомизации осуществлялась динамическая оценка состояния пациентов на протяжении 7 дней. Результаты

исследования: в течение 72 часов почти у всех принимавших пробиотик пациентов наблюдалось купирование диареи и значительное снижение выраженности общих симптомов заболевания (общая слабость, миалгия, головная боль, кашель, лихорадка, одышка). В группе пациентов, которые не получали пробиотическую поддержку, положительная динамика симптомов COVID и диареи была отмечена менее чем у половины больных, и лишь к концу периода наблюдения. По сравнению с пациентами, которые получали пробиотик, больным контрольной группы чаще требовался перевод в отделения интенсивной терапии, а смертность в группе таких больных была выше [32].

## Заключение

Состояние иммунной системы и микрофлоры кишечника несомненно влияет на степень риска заболевания COVID-19, а также степень тяжести протекания данной болезни. Существует системный подход в плане восстановления микробиома кишечника.

Изменения в составе микрофлоры кишечника оказывают влияние на развитие симптомов заболеваний различных органов и систем, не только гастроэнтерологических. Для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта широко применяются пробиотики.

В настоящее время не все точки приложения применения пробиотиков изучены. Требуются дальнейшие обширные рандомизированные контролируемые исследования для достоверной оценки возможности использования пробиотиков в гастроэнтерологической практике.

## Литература

1. Клярцкая И.А., Мошко Ю.А., Максимова Е.В. Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 1. – С. 9-19
2. Попов Н. Н., Колотова Т. Ю. Научные идеи Мечникова и современность // Анналы Мечниковского института. – 2015 – № 3 – С. 75-98.
3. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-russian-2008.pdf>
4. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh M, Seifan M, Mobkam M, Masoumi S. J., Berenjian A, Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019; 8(3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092
5. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015, 52 (12): 7577-87. DOI:10.1007/s13197-015-1921-1
6. В.Т. Пивакин, П.В. Маев, Д.П. Абдулганиева и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2020; 30(2), с. 76-89
7. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)34729-6/full-text](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)34729-6/full-text)
8. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.П., Сас Е.П., Саликова С.П., Губонина П.В., Ткаченко Е.П., Ситкин С.П., Лазебник А.Б., Голованова Е.В. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая

гастроэнтерология. 2020;(7):4-51. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-74-51>

9. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birthweight infants: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology* 2020; 159:467-480. *Natl Health Stat Report* 2015 Feb 10;(79):1-16.
10. Vaughn BP, Rank KM, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: current status in treatment of GI and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:353-361.
11. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One* 2018;13: e0209205.
12. Ducrotte P, Savant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012-8.41. Doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
13. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
14. Синдром раздраженного кишечника // Репринт из книги «Клинические рекомендации. Колопроктология». 2-е издание, исправленное и дополненное, под редакцией чл.-кор. РАН Ю.А. Шельгина. М.: ЭКОТАР-Медиа, 2017. – 36 с.
15. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):679-83. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
16. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L., Kiehl B., Shanahan F., Quigley E.M. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1581-90. 47. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x
17. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Fox-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59(3):325-32. DOI: 10.1136/gut.2008.167270.
18. Jafari E., Vahedi H., Merat S., Momtahn S., Riabi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med*. 2014;17(7):466-70. doi: 0141707/ AIM.003.25
19. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C., Álvarez B., Abreu L., Espadaler J., Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8709-8716. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709>
20. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebocontrolled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 3, no. 2 (2015): 18-23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1.
21. Hempel S., Newberry S.J., Maber A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R., Johnson B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959-69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.
22. Cimperman L., Bayless G., Best K., Diligenti A., Mordarski B., Oster M., Smith M., Vataakis F., Wiese D., Steiger A., Katz J. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(9):785-9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.
23. Onwehand A.C., Dong Lian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T. Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
24. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebocontrolled double blind multicenter trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* L-A-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013 Oct;61(10):708-12.
25. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebocontrolled double blind multicenter trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* L-A-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013 Oct;61(10):708-12.
26. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
27. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E., Gigante G., Rizzo G., Roccarina D., Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on An-

*ti-Helicobacter pylori Levofloxacin-Based SecondLine Therapy. Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:740381. DOI: 10.1155/2012/740381

28. Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417

29. Parasa S, Desai M, Thogulva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335

30. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

31. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinocchio C, Alessandri F, Ruberto F, Rossi G, Celani L, Scagnolari C, Mastropietro C, Trinchieri V, Recchia GE, Mauro V, Antonelli G, Pugliese F and Mastroianni CM (2020) Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front. Med.* 7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389