

# Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей

Н.Л. Пахомовская✉, <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

О.Ф. Татьяна, olgatatyanina@gmail.com

Т.Ю. Лазарева, lazareva\_tanya87@mail.ru

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

## Резюме

Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39% случаев и зависит от возраста пациента и других сопутствующих факторов. Причиной возникновения антибиотик-ассоциированной диареи может быть любой антибиотик независимо от лекарственной формы и способа введения препарата. В детской популяции распространенность антибиотик-ассоциированной диареи варьирует от 6 до 70%. Актуальной проблемой является развитие данного заболевания на фоне проведения курса эрадикационной терапии *H. pylori*, что значительно затрудняет переносимость и приверженность терапии.

В статье представлены современные данные о патогенезе и факторах риска антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Клиническая картина заболевания варьирует от идиопатического энтерита до антибиотик-ассоциированной диареи, обусловленной *Cl. difficile* – псевдомембранозного колита.

Главный принцип лечения антибиотик-ассоциированной диареи – отмена антибактериального препарата, который вызвал развитие диареи, или снижение его дозы (если позволяет течение заболевания). В комплексном лечении используют сорбенты, проводят коррекцию водно-электролитного баланса. Применение пробиотиков представляется вполне логичным для лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи с точки зрения патогенеза данного состояния. Для коррекции дисбиоза применяют препараты, направленные на поддержание и восстановление количественного и качественного состава кишечной микробиоты.

С учетом современных рекомендаций представлены основные группы препаратов (пробиотики, пребиотики, синбиотики), используемых для коррекции микробиоценоза кишечника. Рассмотрен механизм действия пробиотиков и механизмы их влияния на кишечную микрофлору. Представлены основные требования к штаммам бактерий, которые входят в состав пробиотических препаратов.

С учетом позиций доказательной медицины приводятся результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, подтверждающих необходимость включения пробиотических комплексов в схемы лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Рассматриваются клинические эффекты штаммов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* и *Lactococcus spp.* на микробиоту пищеварительного тракта.

Отдельно обсуждается роль синбиотика, содержащего в одной капсуле 9 пробиотических штаммов в количестве  $4,5 \times 10^9$  КОЕ и пребиотический компонент фруктоолигосахариды, в профилактике лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Результаты микробиологических исследований подтвердили наличие микроорганизмов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* в продукте, причем содержание бактерий в одной дозе комплекса составило не менее  $2 \times 10^{10}$  КОЕ.

**Ключевые слова:** микробиота, дети, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, пробиотики, синбиотики

**Для цитирования:** Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю. Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):283–292. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-1>.

**Конфликт интересов:** Статья подготовлена при поддержке АО «АЛИУМ», которому была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности. При этом авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

## Approaches to prevention of antibiotic-associated diarrhea in children

Nadezhda L. Pakhomovskaia✉, <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyana, olgatatyanina@gmail.com

Tatyana Yu. Lazareva, lazareva\_tanya87@mail.ru

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119926, Russia

## Abstract

The incidence of antibiotic-associated diarrhea, according to various authors, ranges from 5 to 39% and depends on the patient's age and other contributing factors. Antibiotic-associated diarrhea can be caused by any antibiotic, regardless of dosage form or route of administration. In the pediatric population, the prevalence of antibiotic-associated diarrhea ranges from 6 to 70%. An urgent problem is the development of this disease against the background of a course of *H. pylori* eradication therapy, which significantly complicates tolerance and adherence to therapy.

This article presents current data on the pathogenesis and risk factors of antibiotic-associated diarrhea in children. The clinical

picture ranges from idiopathic enteritis to antibiotic-associated diarrhea caused by *Cl. difficile* - pseudomembranous colitis. The main principle of antibiotic-associated diarrhea treatment is cancellation of the antibacterial medicine that caused the diarrhea, or reducing its dose (if the course of the disease allows it). In complex treatment sorbents are used, correction of water-electrolyte balance is carried out. The use of probiotics seems quite logical for the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in terms of the pathogenesis of this condition. To correct dysbiosis, drugs are used to maintain and restore the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiota.

Taking into account modern recommendations the main groups of drugs (probiotics, prebiotics, synbiotics) used for correction of intestinal microbiocenosis are presented. The mechanism of action of probiotics and mechanisms of their effect on intestinal microflora are considered. The basic requirements for bacterial strains that are part of the probiotic drugs are presented.

The results of various randomized clinical trials and meta-analyses confirming the necessity of including probiotic complexes in antibiotic-associated diarrhea treatment regimens are presented from an evidence-based medicine perspective. The clinical effects of strains of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* and *Lactococcus spp.* on the digestive tract microbiota are considered. The role of a synbiotic containing 9 probiotic strains of  $4.5 \times 10^9$  CFU in one capsule and the prebiotic component fructooligosaccharides in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children is discussed separately. The results of microbiological studies confirmed the presence of microorganisms of genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* in the product, and the content of bacteria in one dose of the product was not less than  $2 \times 10^{10}$  CFU.

**Keywords:** microbiota, children, antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, probiotics, synbiotics

**For citation:** Pakhomovskaia N.L., Tatyana O.F., Lazareva T.Yu. Approaches to prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):283–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-1>.

**Conflict of interest:** The article was prepared with the support of ALIUM JSC, which was given the opportunity to review a preliminary version of this publication for factual accuracy. The authors take full responsibility for the final content and interpretation

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире антибактериальные препараты широко используются в педиатрии. Открытие пенициллина А. Флемингом в 1928 г. помогло справиться с большинством древнейших инфекций, таких как сифилис, гангрена и туберкулез, а широкое внедрение антибиотиков в медицинскую практику с начала 40-х гг. прошлого века позволило кардинально решить проблему лечения и смертности от инфекционной патологии. Однако частое и порой необоснованное назначение антибактериальных препаратов нередко приводит к снижению их эффективности и осложнениям.

Результатом широкого использования антибиотиков в настоящее время стало две важных проблемы: быстрое формирование антибиотикорезистентности чувствительных штаммов микроорганизмов и негативное влияние препаратов на кишечную микробиоту. Отрицательное воздействие антибактериальных препаратов на микробиоценоз пищеварительного тракта может проявляться клиническими симптомами разной степени тяжести от антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) до развития псевдомембранозного колита [1].

Назначая антибиотики, педиатр должен учитывать не только особенности их противомикробного действия, показания и противопоказания к применению, но и побочные эффекты. Среди современных антибактериальных препаратов весьма сложно найти такие, которые не оказывали бы нежелательного действия на микрофлору пищеварительного тракта. Диарея при приеме антибиотиков – частое и нередко неизбежное явление. Антибиотики становятся причиной каждого четвертого случая диареи,

вызванной приемом лекарственных препаратов [2]. При этом диарея может появиться спустя 2 мес. после приема пробиотиков [3].

## ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Согласно определению ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея – это не связанная с другими причинами диарея, определяемая как три и более эпизода неоформленного стула в течение минимум двух дней подряд, развившаяся на фоне приема антибиотиков или в течение 8 нед. после завершения курса антибактериальной терапии [4]. Следует помнить, что риск ААД, обусловленный *C. difficile*, сохраняется в течение 3 мес. Частота развития ААД, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39% случаев и зависит от возраста пациента и других сопутствующих факторов [5], в 20–25% случаев заболевание развивается в стационарах [1]. Важно отметить, что причиной возникновения ААД может быть любой антибиотик независимо от лекарственной формы и способа введения препарата (*табл.*) [6].

На фоне применения аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов (в частности, цефиксима) отмечается наиболее высокая частота развития ААД [4]. Таким образом, среди индукторов ААД у детей лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением в педиатрии.

В детской популяции распространенность ААД варьирует от 6 до 70%, такой широкий диапазон можно объяснить разными географическими регионами, в которых проводились исследования, различиями в критериях диагноза ААД,

● **Таблица.** Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи при приеме антибактериальных препаратов различных групп

● **Table.** Frequency of antibiotic-associated diarrhea when taking antibiotic drugs from different groups

Группа антибактериальных препаратов	Частота развития ААД (%)
Фторхинолоны	2–6 %
Амоксициллин/клавулат	23–71%
Макролиды	8–16%
Цефалоспорины	9–43%

неоднородными возрастными группами, а также видом используемых препаратов и продолжительностью антибактериальной терапии [6]. При этом ААД чаще всего развивается у новорожденных и детей в возрасте до 6 лет, что связано с процессами становления кишечной микрофлоры. Одной из актуальных проблем является развитие ААД у детей старшего возраста на фоне проведения курса эрадикационной терапии *H. pylori*, что значительно снижает переносимость и приверженность терапии. Частота развития диареи на фоне проведения антихеликобактерной терапии достаточно высока и составляет 30–40%, по данным некоторых исследований, она достигает 67–80% [7]. Нередко развитие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта является причиной преждевременной отмены эрадикационной терапии [7].

Чаще клинические симптомы появляются сразу или в первые дни начала лечения, но могут быть отложенными во времени и возникать через несколько недель после прекращения приема антибактериальных препаратов, что требует внимания при выяснении анамнеза болезни и диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с острыми гастроэнтеритами другой этиологии. Нарушения микрофлоры кишечника после стандартного курса антибактериальной терапии, по данным различных исследований, могут сохраняться от 6 мес. до 2 лет [8–10].

К факторам риска развития ААД относятся:

- продолжительность антибактериальной терапии более 3 дней, несоблюдение режима приема антибиотиков;
- возраст до 5 лет и старше 65 лет;
- два и более хронических заболеваний или наличие воспалительного заболевания кишечника;
- длительный прием ингибиторов протонной помпы (например, омепразол);
- лечение препаратами, подавляющими иммунитет (азатиоприн, метотрексат)
- лечение химиопрепаратами или иммуносупрессорами [5, 6–11]

Основные механизмы развития ААД – это нарушение в первую очередь метаболической активности и состава микрофлоры кишечника, а также прямое воздействие антибиотика на его слизистую оболочку. На фоне антибактериальной терапии меняется состав микробиоты пищеварительного тракта, что может способствовать росту патогенных микроорганизмов, например *C. difficile*. Кроме того,

неспецифические изменения микрофлоры могут приводить к уменьшению всасывания некоторых углеводов и желчных кислот. Примером воздействия антибиотика на слизистую кишечника может быть раздражающее действие клавулановой кислоты в составе антибактериальных препаратов, что приводит к возникновению функциональных нарушений и способствует развитию диареи [12].

Выделяют несколько основных типов ААД:

Осмотическая (гиперосмолярная) диарея развивается за счет нарушения метаболизма углеводов вследствие снижения количества анаэробов в полости толстого кишечника. Помимо этого, причиной может стать неполное всасывание некоторых антибиотиков или их метаболитов, а также их прямое токсическое воздействие на слизистую оболочку кишечника, что вызывает мальабсорбцию.

Гипермоторная диарея развивается за счет нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Этот тип диареи характерен для макролидов, клавулановой кислоты и бета-лактамов антибиотиков.

Секреторная диарея развивается за счет нарушения энтерогапатической циркуляции желчных кислот на фоне приема клиндамицина, ампициллина.

Отдельно стоит отметить нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, которые сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника, что способствует росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium spp.*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*) [6].

Наибольшую опасность представляет ААД, вызванная бактерией *C. difficile*, которая отличается тяжестью течения. Бессимптомное носительство *C. difficile* обнаружено у 3% взрослых и 50–70% новорожденных [13]. По данным некоторых авторов, *C. difficile* присутствует в кишечнике каждого пятого человека, не вызывая симптомов [13]. С этой бактерией конкурируют другие микроорганизмы пищеварительного тракта, препятствуя ее избыточному росту. На фоне антибактериальной терапии меняется микробный пейзаж кишечника, происходит подавление нормальной микрофлоры, в частности резкое снижение количества нетоксигенных *Clostridium spp.*, и избыточное, а иногда лавинообразное размножение *C. difficile*. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника токсинов А и В. Токсины вызывают воспаление напрямую, повреждая клетки слизистой оболочки кишечника, и усиливают выброс жидкости в просвет кишки (токсин действует как осмотическое слабительное). Сообщается о появлении особо опасного штамма бактерии (NAP1/027), выделяющего бинарный токсин, который приблизительно в 10 раз сильнее действует на кишечную стенку [14].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Клиническая картина ААД варьирует от идиопатического энтерита, который связывают с активацией группы условно-патогенных микроорганизмов на фоне подавления метаболической активности нормальной микрофлоры

тонкой кишки, до патоген-специфической ААД (антибиотик-ассоциированный колит), связанной с *C. difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*. Считается, что патогенез ААД, развившийся в первые трое суток от начала приема антибактериального препарата, обусловлен метаболическими расстройствами, а развитие ААД в более поздние сроки – колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий [15].

Наиболее грозным является вариант ААД, ассоциированный с *C. difficile*, и его крайнее проявление – псевдомембранозный колит. При диарее, ассоциированной с *C. difficile*, токсины А и В вызывают повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов [16]. Среди всех случаев диареи на фоне терапии антибактериальными препаратами не более 10–20% связаны с инфекцией *C. difficile*. Ранее в амбулаторных условиях истинная *C. difficile*-ассоциированная диарея встречалась нечасто, тогда как в настоящее время частота встречаемости амбулаторных случаев возросла до 40% [12].

При ААД, ассоциированной с *C. difficile*, в 20% случаев клинические проявления проходят сами после отмены антибиотика, у остальных диарея и другие симптомы сохраняются [17]. В группе риска по развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи находятся стационарные больные, особенно пациенты хирургических, нефрологических детских отделений. Необходимо учитывать преморбидный фон у детей, принимающих антибиотики, а также наличие сопутствующей патологии – кишечной непроходимости различного генеза, хронических воспалительных заболеваний кишечника, стафилококковой инфекции, врожденных и приобретенных иммунодефицитов, оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Псевдомембранозный колит – серьезное состояние, смертность при нем составляет не менее 10%. При развитии псевдомембранозного колита болезнь проявляется сильными болями в животе схваткообразного или постоянного характера, лихорадкой, обильной водянистой диареей с частотой стула до 10–20 раз в сутки, часто с примесью крови. В клиническом анализе крови – нейтрофильный лейкоцитоз. При проведении колоноскопического исследования визуализируются типичные псевдомембраны – желтовато-белые пленчатые наложения фибрина на слизистой оболочке толстой кишки.

Некоторые авторы предлагают термин *mild illness* («легкое недомогание») – комплекс любых проявлений диареи и других симптомов, которые не укладываются в классическое проявление ААД. В русскоязычной литературе аналогом этого термина может быть термин «дисбиоз кишечника» [18].

## ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

При появлении у пациента симптомов ААД главный принцип лечения – отмена антибактериального препарата, который вызвал развитие диареи или снижение его

дозы, если позволяет течение заболевания, по поводу которого проводится антибактериальная терапия (АБТ) [4]. В комплексном лечении ААД используют сорбенты, проводят коррекцию водно-электролитного баланса [4, 16].

В настоящее время при развитии ААД, ассоциированной с *C. difficile*, в арсенале врачей не так много способов борьбы с инфекцией. Однозначно эффективны только метронидазол, ванкомицин (его в этом случае дают только внутрь, а не внутривенно) и фидаксомицин (не зарегистрирован в России) [19].

Несмотря на то что в амбулаторных условиях многие случаи ААД имеют благоприятное течение и чаще всего самостоятельно разрешаются после прекращения применения антибиотиков, многие эксперты склоняются к целесообразности профилактического и в ряде случаев лечебного назначения препаратов, содержащих живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав микробиоты кишечника [16].

## ПРОБИОТИЧЕСКИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД представляется вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния. Для коррекции дисбиоза применяют препараты, действие которых направлено на поддержание и восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры. С этой целью используются пробиотики, пребиотики и синбиотики.

На сегодняшний день ВОЗ предлагает следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на состояние здоровья хозяина». Термин «пробиотик» должен использоваться применительно к живым бактериям, которые показали положительное влияние на состояние здоровья в контролируемых клинических исследованиях на человеке [1, 20].

Пробиотики могут содержаться в пищевых продуктах (например, в кисломолочных), являться составной частью биологически активных добавок (БАД) или иметь статус лекарственного препарата.

Нарушения микробиоценоза кишечника связаны с угнетением иммунобиологической защиты организма, его аллергизацией, хронической интоксикацией, повышением восприимчивости к инфекционным заболеваниям. По мнению исследователей, дисбиозы способствуют затяжному рецидивирующему течению заболеваний, развитию осложнений [16]. При длительно существующем дисбалансе кишечной микрофлоры развиваются изменения слизистой оболочки, липопротеинов межклеточных мембран эпителиоцитов, образуются тканевые антигены.

Пробиотики действуют на кишечную микробиоту, влияя на иммунную систему кишечника, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена. В результате этого взаимодействия отмечается формирование антагонизма с потенциальными патогенами,

улучшение среды в просвете кишечника, укрепление барьера кишечной стенки, развитие отрицательной обратной связи с воспалением и формирование иммунного ответа на антигенные вызовы.

Действие пробиотиков осуществляется на трех уровнях:

- 1) в просвете кишечника (конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой);
- 2) на уровне кишечного эпителия (повышение эффективности защитного кишечного барьера);
- 3) на уровне лимфатической системы кишечника (иммуномодулирующее действие).

Пробиотики представлены короткоживущими микроорганизмами, не успевающими колонизировать пищеварительный тракт, через неделю после прекращения приема препарата бактерии из пробиотиков не обнаруживаются в микрофлоре ЖКТ. Это обстоятельство объясняет, почему необходимо принимать пробиотики в течение длительного времени для того, чтобы получить долгосрочный положительный клинический эффект. Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) рекомендует применение пробиотиков (некоторые штаммы *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus rhamnosus*) в течение не менее трех месяцев для профилактики *C. Difficile*-ассоциированной болезни [16].

Состав пробиотиков различен (монокультура или комбинация из нескольких видов микроорганизмов), поэтому большое значение имеет конкретный выбор пробиотического комплекса. Учитывая вариабельность микробного пейзажа пищеварительного тракта, очевидно, что эффективность пробиотика напрямую связана с количеством микробных штаммов. Чем больше штаммов бактерий в препарате, тем выше его эффективность.

В 2016 г. рабочей группой Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в практических рекомендациях по профилактике ААД при наличии у пациента факторов риска развития ААД указана необходимость использования пробиотиков, в частности *L. rhamnosus* и *S. Boulardii* [21].

Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в практических рекомендациях, опубликованных в 2017 г., отмечают убедительные доказательства эффективности пробиотиков для профилактики ААД на фоне антибактериальной терапии у детей и взрослых. Согласно этим рекомендациям, среди бактерий, показавших свою эффективность, выделяют несколько штаммов *Lactobacillus acidophilus*, продукты с *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* и др. Для профилактики диареи, ассоциированной с *C. difficile* (в т. ч. для профилактики рецидивов заболевания), рекомендуются пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium spp.*, а также пребиотик олигофруктозу [22].

В 2017 г. был опубликован метаанализ 19 клинических исследований, выводы которого показали, что применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика. При этом отмечено снижение профилактической

эффективности пробиотиков с каждым днем задержки назначения препаратов на фоне применения антибиотиков ( $p = 0,04$ ) [23]. В ряде исследований применение пробиотиков начинали с первых дней АБТ и продолжали до месяца после ее завершения [24, 25].

Положительный эффект от приема пробиотиков на фоне эрадикационной терапии *H. pylori* подтвержден в клинических исследованиях. В последнее десятилетие опубликованы несколько метаанализов, в которых изучены положительные эффекты пробиотиков на эффективность эрадикации и частоту возникновения нежелательных реакций на фоне антибактериальной терапии, а также влияние пробиотиков на улучшение комплаентности пациентов. Что касается длительности применения пробиотиков в схемах эрадикационной терапии, то только в одном метаанализе подчеркнута необходимость использовать пробиотики более 2 нед. [26]. Таким образом, было установлено, что использование пробиотиков при проведении эрадикации *H. pylori* приводит к повышению эффективности лечения и уменьшению частоты побочных эффектов, сопровождающих назначение антибактериальных препаратов [27–31].

Кокрейновский обзор 2019 г., включавший результаты 33 исследований, показал, что прием пробиотиков снижал относительный риск развития ААД у детей на 55% в сравнении с группой контроля (ОР = 0,45, 95% ДИ от 0,36 до 0,56) [32]. Полученные результаты были признаны доказательствами умеренной достоверности, оцениваемые пробиотики включали *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* и *Streptococcus spp.* по отдельности или в комбинации. Анализ подгрупп показал, что высокая доза пробиотика ( $\geq 5$  млрд КОЕ в день) более эффективна, чем низкая ( $< 5$  млрд КОЕ в день) ( $p = 0,01$ ). Ни в одном из 24 исследований ( $n = 4415$ ) не сообщалось о каких-либо серьезных нежелательных явлениях, связанных с пробиотиками. Частота нежелательных явлений в целом была низкой [32].

По данным метаанализа *Wanqian* 2020 г., в который были включены результаты 36 исследований, пробиотики снижали относительный риск ААД у взрослых пациентов на 38% (ОР = 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,74). При этом пробиотики (преимущественно *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*) использовали одновременно с антибиотиками, а также продлевали их прием от 2 до 28 дней после завершения антибактериальной терапии [24].

Важно напомнить о *C. difficile*-ассоциированной диарее и ее наиболее тяжелом осложнении – псевдомембранозном колите. Ограниченный набор лекарств для лечения клостридиальной инфекции и тяжесть течения заболевания являются проблемой в современной медицине, кроме того, заболевание характеризуется высокой частотой рецидивов. Вследствие этого продолжается постоянный поиск терапевтических альтернатив для профилактики диареи, ассоциированной с *C. difficile*, в т. ч. попытки подавления роста *C. difficile* с помощью пробиотиков. Ряд исследований подтверждает, что различные штаммы пробиотиков и пребиотические субстраты повышают устойчивость к колонизации против *C. difficile* [33].

По данным Кокрейновского обзора 2017 г., включавшего 31 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), применение пробиотиков для профилактики диареи, связанной с *C. difficile*, снижает относительный риск псевдомембранозного колита на 60% (ОР = 0,40, 95% ДИ от 0,30 до 0,52; GRADE = умеренный) у взрослых и детей [34]. При этом применение пробиотиков в первые двое суток от начала антибактериальной терапии приводит к более значимому снижению риска инфекции, вызванной *C. difficile* (ОР = 0,32), по сравнению с более поздним назначением (ОР = 0,70,  $p = 0,02$ ) [23]. Пробиотики часто используются не только для профилактики, но и в схемах лечения инфекции, вызванной *C. difficile* как дополнение к антибиотикотерапии (ванкомицин и метронидазол) с целью предотвращения рецидивов заболевания [16].

Согласно клиническим рекомендациям «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи 2017 г., применение пробиотиков значительно снижает заболеваемость ААД и может являться перспективным средством для лечения и профилактики. *Saccharomyces boulardi*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и пробиотические смеси обладают профилактическим действием и могут помочь предотвратить развитие *C. difficile*-ассоциированной диареи [35].

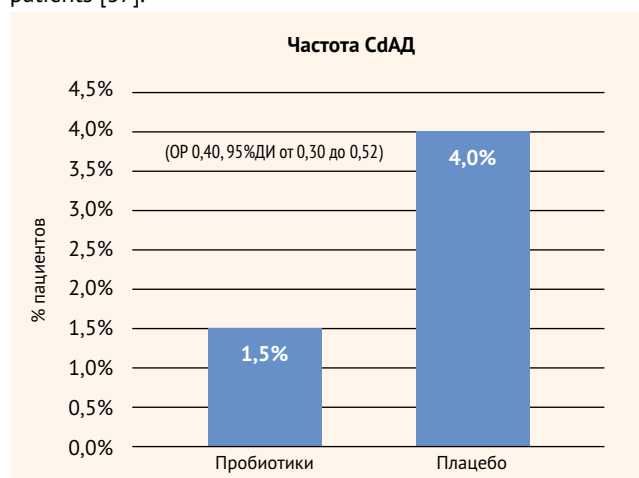
Помимо пробиотиков, для здоровья человека важны пребиотики – неперевариваемые вещества, которые способны влиять на организм хозяина путем селективного стимулирования роста или активности бифидо- и лактобактерий – представителей защитной микробиоты кишечника. Пребиотики – это диетарные вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов. Пребиотики служат источником питания для полезных представителей микрофлоры и опосредованно положительно влияют на состояние здоровья человека. Самые распространенные пребиотики – олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, лактулоза, олигосахариды грудного молока.

В настоящее время все большее распространение получают синбиотики – инновационные и, как следствие, более эффективные препараты для восстановления микрофлоры пищеварительного тракта. Синбиотики – это продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, оказывающие положительное влияние на состояние здоровья благодаря свойствам обоих составляющих, взаимно потенцирующих положительные эффекты друг друга, что делает их использование высокоэффективным для коррекции дисбиоза кишечника [36].

Эффективность пробиотических микроорганизмов в составе синбиотиков была продемонстрирована даже у тяжелых госпитализированных пациентов. В ретроспективном исследовании было показано, что у пациентов, получавших синбиотики (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* и галактоолигосахариды), после госпитализации частота развития энтеритов, по сравнению с контрольной группой, была в 5 раз ниже ( $p < 0,05$ ). Отношение шансов дней без диареи в течение первых 28 дней для группы синбиотиков, по сравнению с контролем, составило 4,354 (95% ДИ от 2,407 до 7,877;  $p < 0,001$ ) (рис.) [37].

● **Рисунок.** Частота развития энтеритов у тяжелых госпитализированных пациентов [37]

● **Figure.** Frequency of enteritis in severe hospitalized patients [37].



Синбиотики способствуют восстановлению и нормализации кишечной микрофлоры и у детей. Содержащиеся в их составе лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, обеспечивая тем самым защитную функцию организма и укрепляя иммунитет, а бифидобактерии участвуют в синтезе белков, аминокислот и витаминов.

В настоящее время существует множество средств, содержащих пробиотические штаммы. Современный синбиотик Максилак® содержит в одной капсуле 9 пробиотических штаммов в количестве  $4,5 \times 10^9$  КОЕ и пребиотический компонент фруктоолигосахариды. Результаты микробиологических исследований подтвердили наличие микроорганизмов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* в продукте, причем содержание бактерий в одной дозе препарата составило не менее  $2 \times 10^{10}$  КОЕ. Посторонних бактерий в составе препарата выявлено не было [38].

**Lactobacillus spp.** Синбиотик Максилак® содержит лактобактерии *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. Casei*, *L. Lactis*. Лактобактериям посвящен систематический обзор данных 59 РКИ, оценивающих их влияние на предотвращение ААД. Исследователям удалось определить несколько пробиотических продуктов, эффективность которых при ААД доказана не менее чем в 2 РКИ. Среди них смесь 3 штаммов лактобактерий (*L. acidophilus* + *L. casei* + *L. rhamnosus*) и пробиотик на основе одного штамма *L. casei*. Данные пробиотические продукты в дозе  $10^7 - 10^{10}$  КОЕ/сут оказывали превентивное действие в случае их приема с первого или второго дня антибактериальной терапии и далее в течение 1–4 нед. после ее окончания [38].

Установлено, что *L. plantarum* может облегчить диарею, вызванную энтеротоксигенной кишечной палочкой (*E. coli*). В исследованиях были подтверждены некоторые механизмы влияния штаммов *L. plantarum* на патогенез данной диареи: регуляция уровней провоспалительных цитокинов, восстановление баланса кишечной микробиоты и модуляция образования короткоцепочечных жирных кислот [39]. Штаммы *L. lactis* в исследовании *in vivo* продемонстрировали способность подавлять рост патогенов,

включая *E. coli*, *Serratia spp.*, *Salmonella paratyphi*, *Streptococcus Group-B*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus subtilis* и *Klebsiella pneumoniae* [40].

***Bifidobacterium spp.*** Синбиотик Максилак® содержит 3 вида бифидобактерий: *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*. Крупное исследование, в котором изучались 46 штаммов *Bifidobacterium*, показало, что 16 из них обладают высокой антимикробной активностью против потенциальных патогенов. Пробиотики *B. breve* и *B. longum subsp.* в числе прочего были признаны обладающими потенциалом для лечения кишечных расстройств у новорожденных [41]. В исследованиях *in vitro* при совместном культивировании штамма токсигенного *C. difficile* LMG21717 с 4 штаммами *Bifidobacterium* в присутствии различных субстратов пребиотиков было показано, что именно *B. longum* и *B. breve* в присутствии короткоцепочечных фруктоолигосахаридов значительно снижали рост патогена [33]. В ряде исследований было показано, что *B. bifidum* подавляет воспаление кишечника, связанное с действием антибиотиков. Как оказалось, противовоспалительным эффектом обладают полисахариды поверхности клеток *B. bifidum* [42].

Во «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ от 08.02.2021 г. указано, что назначение пробиотиков во время и/или после антибактериальной терапии для профилактики и лечения различных побочных эффектов имеет более чем убедительную доказательную базу<sup>1</sup>. Как правило, в качестве пробиотиков используются препараты, содержащие различные виды и штаммы бифидобактерий и лактобактерий (в т.ч. МНН: Бифидобактерии бифидум и Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум). Важно подчеркнуть, что применение пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи достоверно более эффективно, если они назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика.

***Streptococcus spp.* и *Lactococcus spp.*** Синбиотик Максилак® содержит штамм *Streptococcus thermophilus*. Исследование применения *L. lactis* и *S. thermophilus* для профилактики ААД у младенцев показало значимые различия (почти в 2 раза) по частоте развития ААД у детей, получавших смесь с пробиотиками, по сравнению с теми, кто получал обычную детскую смесь [43]. При оценке взаимодействия между *S. thermophilus* и *C. difficile* был продемонстрирован дозозависимый бактерицидный эффект супернатантов *S. thermophilus* в отношении *C. difficile*, который исследователи связали с действием молочной кислоты. Штамм *S. thermophilus* значительно увеличивал уровни лактата в просвете слепой кишки мышей по сравнению с УФ-облученными *S. thermophilus*. В условиях искусственного инфицирования *C. difficile* мыши, обработанные жизнеспособным *S. thermophilus*, показали на 46% меньшую потерю веса по сравнению с необработанными контрольными животными. Кроме того, у них была отмечена меньшая частота диареи, а в содержимом слепой кишки определялись более низкие уровни токсина [44].

Пребиотик в виде фруктоолигосахаридов, входящий в состав капсул Максилак®, стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий, а также уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику и служит для профилактики запоров и диареи [38].

При приеме синбиотиков в результате действия пребиотического компонента происходит не только эффективное заселение полезными бактериями пищеварительного тракта, но и стимуляция собственной микрофлоры организма за счет создания благоприятных условий для размножения представителей нормальной микрофлоры.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Следует уточнить, что в исследовании *in vitro* консорциум бактерий содержимого капсул Максилак® продемонстрировал устойчивость к антибиотикам из группы бета-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и офлоксацину, что говорит о возможности применения данного состава (Максилак®) при приеме соответствующих антибиотиков [39].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество пробиотических продуктов в разных формах: лекарственные препараты, БАД, продукты питания. Клиницисты сталкиваются с непростой задачей при выборе наиболее подходящего пробиотика. Помимо наличия пробиотических микроорганизмов с доказанной эффективностью, немаловажную роль играет наличие или отсутствие в составе продукта пребиотического компонента. Кроме того, необходимо обращать внимание на форму выпуска продукта: так, например, капсулы с лиофилизатами бактерий сохраняют наибольшую концентрацию жизнеспособных бактерий к концу срока годности (по сравнению с молочными продуктами), а капсулы с кишечнорастворимой оболочкой демонстрируют наибольшую выживаемость штаммов в ЖКТ [45].

Запатентованная технология защиты капсулы Максилак® предохраняет бактерии от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры. Лакто- и бифидобактерии попадают непосредственно к очагу заболевания, где и начинают действовать [38]. Также данная технология делает возможным хранение препарата при комнатной температуре [46].

Очевидно, что важным требованием к пробиотикам является устойчивость к действию антибактериальных препаратов, т. к. рациональным является совмещение антимикробной терапии именно с устойчивыми к антибактериальным препаратам пробиотическими штаммами. Штаммы бактерий, обладающие природной устойчивостью к антибиотикам, разрешены для использования в составе пробиотиков [47]. Однако в отдельных публикациях авторы высказывают настороженное отношение к подобному применению пробиотических штаммов и озабоченность воз-

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ от 08.02.2021 г. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_\(v.10\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%AO_COVID-19_(v.10).pdf).

можной ролью молочнокислых бактерий в распространении генов лекарственной устойчивости как при конъюгации, так и другими механизмами (трансформацией или трансдукцией), которые трудны для изучения в контролируемых лабораторных условиях. В связи с важностью данной проблемы, был создан специальный проект ЕС Biosafety Evaluation of Probiotic Lactic Acid Bacteria Used for Human Consumption, в рамках которого было изучено 473 штамма родов *Lactobacillus* и *Pediococcus*, однако прямых доказательств конъюгативной передачи генов резистентности к антимикробным препаратам получено не было [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, целесообразность применения пробиотиков и синбиотиков у детей для профилактики и лечения ААД, в т. ч. связанных с *C. difficile*, подтверждается как отдель-

ными клиническими исследованиями, так и рядом метаанализов. При выборе оптимального пробиотика необходимо учитывать целый ряд факторов, способных в конечном итоге повлиять на результаты лечения: наличие эффективных штаммов, включение пребиотика, форму выпуска (лиофилизат, капсулы с кишечнорастворимой оболочкой), позволяющую доставить в кишечник наибольшее число жизнеспособных микроорганизмов, а также резистентность штаммов к различным антибиотикам. Также необходимо учитывать правильное оформление упаковки, которая обязательно должна содержать информацию о роде, виде, штамме бактерий, входящих в состав пробиотика, адекватной дозировке (оптимально  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ). Всем этим критериям соответствует синбиотик Максилак®.



Поступила / Received 24.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2021

Принята в печать / Accepted 15.05.2021

## Список литературы

- Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Булгакова И.С. Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время? *Медицинский совет*. 2020;(1):177–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-177-184>.
- Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2(4):421–429. <https://doi.org/10.1517/14740338.2.4.421>.
- Beaugerie L., Petit J.-C. Antibiotic-associated diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):337–352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.002>.
- Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017;30(10):46–47. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000524721.01579.c9>.
- Hickox M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):185–197. <https://doi.org/10.1177/1756283x11399115>.
- Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):196–206. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.196-206>.
- Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G.Jr. Failure of Helicobacter pylori treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13(6):572–576. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x>.
- Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>.
- Löfmark S., Jernberg C., Jansson J.K., Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant Bacteroides spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1160–1167. <https://doi.org/10.1093/jac/dk4420>.
- Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):2383–2400. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004>.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. <https://doi.org/10.1086/514958>.
- Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(6):390–397. <https://doi.org/10.1056/nejm200002103420604>.
- O'Connor J.R., Johnson S., Gerdling D.N. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1913–1924. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.073>.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Scott C.R., Peter G.H. et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;5(26):56–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>.
- Walk S.T., Micic D., Jain R., Lo E.S., Trivedi I., Liu E.W. et al. Clostridium difficile ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1661–1668. <https://doi.org/10.1093/cid/cis786>.
- Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43–50. <https://doi.org/10.1093/jac/47.1.43>.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001081>.
- Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garish J. et al. *Probiotics and prebiotics*. February 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics-and-prebiotics-and-prebiotics-english>.
- Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V. et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889–1900. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003>.
- Liao W., Chen C., Wen T., Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469–480. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001464>.
- Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M. et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000051865>.
- Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–4347. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
- Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G. et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.
- Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of Helicobacter pylori. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(10):752–759. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009>.
- Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3282-z>.



30. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
31. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>.
32. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., Dib R.E., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039287/>.
33. Valdés-Varela L., Hernández-Barranco A.M., Ruas-Madiedo P., Gueimonde M. Effect of Bifidobacterium upon *Clostridium difficile* Growth and Toxicity When Co-cultured in Different Prebiotic Substrates. *Front Microbiol*. 2016;7:738. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00738>.
34. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C., Beardslay J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257353/>.
35. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018;(3):7–23. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/1135/1135>.
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др. 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>.
37. Shimizu K., Ogura H., Kabata D., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. et al. Association of prophylactic synbiotics with reduction in diarrhea and pneumonia in mechanically ventilated critically ill patients: A propensity score analysis. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):795–801. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.06.006>.
38. Плотникова Е.Ю., Гриневич В.В., Захарова Ю.В., Грачева Т.Ю. Такие разные и одинаковые пробиотики – проблема выбора. *Фарматека*. 2019;26(2):97–105. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/archive/article/37177>.
39. Yue Y., He Z., Zhou Y., Ross R.P., Stanton C., Zhao J. et al. Lactobacillus plantarum relieves diarrhea caused by enterotoxin-producing *Escherichia coli* through inflammation modulation and gut microbiota regulation. *Food Funct*. 2020;11(12):10362–10374. <https://doi.org/10.1039/d0fo02670k>.
40. Mahmud A.S.M., Chowdhury M., Akter R., Islam S., Mazumdar S., Taznin T. et al. In-vivo evaluation of the anti-diarrheal effect of *Lactococcus lactis* subspecies *lactis* and *Lactococcus piscium* isolated from yogurt. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.226688>.
41. Aloisio I., Santini C., Biavati B., Dinelli G., Cencič A., Chingwaru W. et al. Characterization of Bifidobacterium spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(6):1561–1576. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4138-5>.
42. Ojima M.N., Gotoh A., Takada H., Odamaki T., Xiao J.Z., Katoh T., Katayama T. Bifidobacterium bifidum Suppresses Gut Inflammation Caused by Repeated Antibiotic Disturbance Without Recovering Gut Microbiome Diversity in Mice. *Front Microbiol*. 2020;11:1349. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01349>.
43. Corrêa N.B.O., Péret Filho L.A., Penna F.J., Lima F. M. L., Nicoli J.R. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. <https://doi.org/10.1097/O1.mcg.0000159217.47419.5b>.
44. Kolling G.L., Wu M., Warren C.A., Durmaz E., Klaenhammer T.R., Timko M.P., Guerrant R.L. Lactic acid production by *Streptococcus thermophilus* alters *Clostridium difficile* infection and in vitro Toxin A production. *Gut Microbes*. 2012;3(6):523–529. <https://doi.org/10.4161/gmic.21757>.
45. Millette M., Nguyen A., Amine K.M., Lacroix M. Gastrointestinal survival of bacteria in commercial probiotic products. *Intem J Prob Preb*. 2013;8(4):149–156. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/285929818\\_Gastrointestinal\\_survival\\_of\\_bacteria\\_in\\_commercial\\_probiotic\\_products](https://www.researchgate.net/publication/285929818_Gastrointestinal_survival_of_bacteria_in_commercial_probiotic_products).
46. Карева Е.Н. НПВП-энтеропатия – перспективы профилактики и лечения. *РМЖ*. 2019;(7):11–14. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-entelopatiya\\_perspektivyprofilaktiki\\_i\\_Lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-entelopatiya_perspektivyprofilaktiki_i_Lecheniya/).
47. Guidelines on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human or veterinary importance. *EFSA J*. 2012;10(6):2740–2750. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2740>.
48. Klare I., Konstabel C., Werner G., Huys G., Vankerckhoven V., Kahlmeter G. et al. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):900–912. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm035>.

## References

1. Kanner E.V., Gorelov A.V., Maksimov M.L., Ermolayeva A.S., Bulgakova I.S. When methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhea in children? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):177–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-177-184>.
2. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;2(4):421–429. <https://doi.org/10.1517/14740338.2.4.421>.
3. Beaugerie L., Petit J.-C. Antibiotic-associated diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):337–352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.002>.
4. Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017;30(10):46–47. <https://doi.org/10.1097/O1.jaa.0000524721.01579.c9>.
5. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):185–197. <https://doi.org/10.1177/1756283x11399115>.
6. Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsiuk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Klinicheskaia mikrobiologiya i antimikroboznaia khimioterapiia = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):196–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmcc.2019.3.196-206>.
7. Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G.Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13(6):572–576. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x>.
8. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>.
9. Löfmark S., Jernberg C., Jansson J.K., Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1160–1167. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl420>.
10. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):2383–2400. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
11. Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004>.
12. Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. <https://doi.org/10.1086/514958>.
13. Kyne L., Waryn M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(6):390–397. <https://doi.org/10.1056/nejm200002103420604>.
14. O'Connor J.R., Johnson S., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1913–1924. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.073>.
15. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Scott C.R., Peter G.H. et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
16. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S. et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;5(26):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>.
17. Walk S.T., Micic D., Jain R., Lo E.S., Trivedi I., Liu E.W. et al. *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1661–1668. <https://doi.org/10.1093/cid/cis786>.
18. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43–50. <https://doi.org/10.1093/jac/47.1.43>.
19. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
20. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and

- appropriate use of the term probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
21. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):495–506. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001081>.
  22. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garish J. et al. *Probiotics and prebiotics*. February 2017. Available at: <https://www.world-gastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
  23. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V. et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889–1900. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003>.
  24. Liao W., Chen C., Wen T., Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults. A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469–480. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001464>.
  25. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M. et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000051865>.
  26. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–4347. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
  27. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G. et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.
  28. Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of Helicobacter pylori. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(10):752–759. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009>.
  29. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3282-z>.
  30. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
  31. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>.
  32. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., Dib R.E., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039287/>.
  33. Valdés-Varela L., Hernández-Barranco A.M., Ruas-Madiedo P., Gueimonde M. Effect of Bifidobacterium upon Clostridium difficile Growth and Toxicity When Co-cultured in Different Prebiotic Substrates. *Front Microbiol*. 2016;7:738. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00738>.
  34. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257353/>.
  35. Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S. et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of clostridium difficile-associated diarrhea (CDI). *Koloproctologia*. 2018;3(7):7–23. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/1135/1135>.
  36. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproctologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>.
  37. Shimizu K., Ogura H., Kabata D., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. et al. Association of prophylactic synbiotics with reduction in diarrhea and pneumonia in mechanically ventilated critically ill patients: A propensity score analysis. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):795–801. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.06.006>.
  38. Plotnikova E.Yu., Grinevich V.B., Zakharova Yu.V., Gracheva T.Yu. So different and the same probiotics – the problem of choice. *Farmateka*. 2019;26(2):97–105. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/37177>.
  39. Yue Y., He Z., Zhou Y., Ross R.P., Stanton C., Zhao J. et al. Lactobacillus plantarum relieves diarrhea caused by enterotoxin-producing Escherichia coli through inflammation modulation and gut microbiota regulation. *Food Funct*. 2020;11(12):10362–10374. <https://doi.org/10.1039/d0fo02670k>.
  40. Mahmud A.S.M., Chowdhury M., Akter R., Islam S., Mazumdar S., Taznin T. et al. In-vivo evaluation of the anti-diarrheal effect of Lactococcus lactis subspecies lactis and Lactococcus piscium isolated from yogurt. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.226688>.
  41. Aloisio I., Santini C., Biavati B., Dinelli G., Cencic A., Chingwaru W. et al. Characterization of Bifidobacterium spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(6):1561–1576. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4138-5>.
  42. Ojima M.N., Gotoh A., Takada H., Odamaki T., Xiao J.Z., Katoh T., Katayama T. Bifidobacterium bifidum Suppresses Gut Inflammation Caused by Repeated Antibiotic Disturbance Without Recovering Gut Microbiome Diversity in Mice. *Front Microbiol*. 2020;11:1349. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01349>.
  43. Corrêa N.B.O., Péret Filho L.A., Penna F.J., Lima F. M. L., Nicolli J.R. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. <https://doi.org/10.1097/O1.mcg.0000159217.47419.5b>.
  44. Kolling G.L., Wu M., Warren C.A., Durmaz E., Klaenhammer T.R., Timko M.P., Guerrant R.L. Lactic acid production by Streptococcus thermophilus alters Clostridium difficile infection and in vitro Toxin A production. *Gut Microbes*. 2012;3(6):523–529. <https://doi.org/10.4161/gmic.21757>.
  45. Millette M., Nguyen A., Amine K.M., Lacroix M. Gastrointestinal survival of bacteria in commercial probiotic products. *Intern J Prob Preb*. 2013;8(4):149–156. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/285929818\\_Gastrointestinal\\_survival\\_of\\_bacteria\\_in\\_commercial\\_probiotic\\_products](https://www.researchgate.net/publication/285929818_Gastrointestinal_survival_of_bacteria_in_commercial_probiotic_products).
  46. Kareva E.N. NSAID enteropathy - prospects for prevention and treatment. *RMZH = RMI*. 2019;7:11–14. (In Russ.) Available at: [https://www.rmji.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-enteropatiya\\_perspektivy\\_profilaktiki\\_i\\_lecheniya/](https://www.rmji.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-enteropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/).
  47. Guidelines on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human or veterinary importance. *EFSA J*. 2012;10(6):2740–2750. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2740>.
  48. Klare I., Konstabel C., Werner G., Huys G., Vankerckhoven V., Kahlmeter G. et al. Antimicrobial susceptibilities of Lactobacillus, Pediococcus and Lactococcus human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):900–912. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm035>.

### Информация об авторах:

**Пахомовская Надежда Леонидовна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; [chexonte76@mail.ru](mailto:chexonte76@mail.ru)

**Татьянина Ольга Федоровна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; [olgatyanina@gmail.com](mailto:olgatyanina@gmail.com)

**Лазарева Татьяна Юрьевна**, врач-педиатр консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; [lazareva\\_tanya87@mail.ru](mailto:lazareva_tanya87@mail.ru)

### Information about the authors:

**Nadezhda L. Pakhomovskaia**, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119926, Russia; [chexonte76@mail.ru](mailto:chexonte76@mail.ru)

**Olga F. Tatyaniina**, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119926, Russia; [olgatyanina@gmail.com](mailto:olgatyanina@gmail.com)

**Tatyana Yu. Lazareva**, Pediatrician of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119926, Russia; [lazareva\\_tanya87@mail.ru](mailto:lazareva_tanya87@mail.ru)