Пробиотики при состояниях, сопровождающихся диареей

С. С. Вялов

Клиника Global Medical System, г. Москва

Цель обзора: рассмотрение клинически значимых этиологических факторов диареи при различных состояниях и заболеваниях, обобщение результатов научных исследований применения пробиотиков при диарейном синдроме и обсуждение вопросов подбора терапии, предупреждения и коррекции диареи пробиотиками.
Основные положения. Проведенный обзор научных работ последних лет позволяет заключить, что при выборе пробиотиков предпочтение следует отдавать специализированным наборам штаммов микроорганизмов, нацеленным на выполнение конкретных задач, а именно таргетным пробиотикам.
Заключение. При патологиях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом антибиотиков и нарушением микробиологического пейзажа, свою эффективность доказал специализированный пробиотический комплекс РиоФлора.
Ключевые слова: диарея, пробиотики.

Using Probiotics For Conditions Associated With Diarrhea

S. S. Vyalov

Global Medical System Clinic, Moscow

Objectives of the Review: To describe clinically significant etiological factors of diarrhea associated with various conditions and disorders; to summarize the results of research studies that evaluated the use of probiotics in patients suffering from diarrhea; and to discuss how to choose treatment for diarrhea and how to use probiotics to prevent and treat this condition.
Key Points: A review of recently published scientific papers suggests that when choosing probiotics, preference should be given to preparations containing combinations of specialized strains that focus on specific needs, i.e. targeted probiotics.
Conclusion: Rioflora, a specialized probiotic complex, has been proven effective in treating gastrointestinal disorders associated with microbial imbalances and the use of antibacterial agents.
Keywords: diarrhea, probiotics.

В ЖКТ находится множество разнообразных микроорганизмов, необходимых для здоровья, но в то же время являющихся потенциальными причинами развития многих заболеваний. Изменения функции кишечного эпителиального барьера или естественной иммунной противобактериальной защиты могут приводить к воспалительному ответу посредством усиления проникновения бактериальных и пищевых антигенов, стимулирующих иммунную систему [25].

Взаимодействия между кишечными микробами и организмом человека являются объектом научных исследований с тех пор, как было отмечено влияние микробов на развитие множества заболеваний. В некоторых исследованиях с терапевтической целью преднамеренно изменяли кишечную микрофлору. Использование данного метода у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, язвенным колитом, болезнью Крона, паучитом, антибиотикоассоциированной диареей (ААД) позволило накопить большой опыт, хотя клинические исследования затрагивали в основном начальные стадии заболеваний [6, 13].

Существует несколько подходов, посредством которых можно изменить микрофлору кишечника: применение антибиотиков, пребиотиков (компонентов пищи, стимулирующих рост и метаболическую активность нормальной флоры), пробиотиков (в том числе бактерий нормальной флоры); трансплантация фекальной микробиоты (фекальная бактериотерапия). Возможно также комбинирование различных подходов, например использование пребиотиков и пробиотиков — синбиотиков (*рис. 1)*. Интерес к этим методам увеличился после проведения клинических исследований.

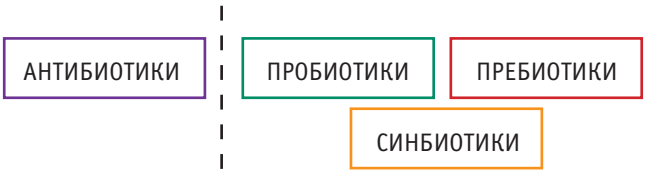
Многие пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника самостоятельно принимают пробиотики, поскольку при этом субъективно испытывают улучшение. Так, среди опрошенных больных язвенным колитом их использовали 51%, болезнью Крона — 43%. Такие пациенты при выборе пробиотика чаще всего ориентируются на рекламную информацию о продукте и, как правило, не сообщают врачу о его использовании. Прием пробиотика обсуждают с врачом менее 50% больных воспалительными заболеваниями кишечника [11, 29].

В связи с несомненной актуальностью использования пробиотиков как по назначению врачей, так и пациентами самостоятельно, **целью данного обзора** явились рассмотрение клинически значимых этиологических факторов диареи при различных состояниях и заболеваниях, обобщение результатов научных исследований применения пробиотиков при диарейном синдроме и обсуждение вопросов их выбора для предупреждения и коррекции диареи пробиотиками.

ПРОБИОТИКИ

Пробиотиками называют микроорганизмы, которые имеют свойства, полезные для человека. Их применяют с лечебной целью достаточно давно. Большинство препаратов первых

Рис. 1. Группы препаратов, влияющих на состав кишечной микробиоты



***Вялов Сергей Сергеевич** — к. м. н., гастроэнтеролог, гепатолог клиники GMS. 121099, г. Москва, ул. 2-я Ямская, д. 9. E-mail: svialov@mail.ru*

поколений (как рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, так и биологически активные добавки) получены из пищевых источников, в частности молочных культур.

Последние поколения пробиотиков разработаны на основе штаммов микроорганизмов, взятых у здоровых добровольцев и в большей степени соответствующих естественной микробиоте человека. С развитием микробиологии и биотехнологий качество препаратов возросло, появились новые формы выпуска и специальные носители, например капсулы и матрицы. Исследуются штаммы микроорганизмов и разрабатывается их оптимальный состав. В него включены штаммы молочнокислых бактерий (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), непатогенные штаммы кишечной палочки (*Escherichia coli* Nissle 1917), *Clostridium butyricum*, *Streptococcus salivarius* и *Saccharomyces boulardii* (непатогенный штамм дрожжевых грибов), и список продолжает расти. Разрабатываются также специализированные штаммы бактерий (модифицированных с использованием генной инженерии), нацеленные на иммуномодуляцию [23].

Активно развивается современная концепция восстановления видов потенциально протективных комменсальных бактерий, количество которых уменьшается при некоторых заболеваниях, например при болезни Крона [8].

При таких тяжелых заболеваниях ЖКТ, как воспалительные заболевания кишечника (например, паучит), в некоторых исследованиях подтверждена потенциальная польза применения отдельных видов пробиотиков (взятых изолированно или в комбинациях). Получены данные, показывающие эффективность применения пробиотиков при ААД, *C. difficile*-токсининдуцированном колите, инфекционной диарее, печеночной энцефалопатии, синдроме раздраженного кишечника, аллергических заболеваниях [10, 22, 26].

Основные механизмы действия пробиотиков

В настоящее время механизмы действия большинства пробиотических штаммов полностью не изучены. Однако описаны четыре их основных эффекта в отношении ЖКТ.

1. Супрессия роста или эпителиальной инвазии патогенных микроорганизмов [14].
2. Улучшение кишечной барьерной функции [31].
3. Модулирование иммунных реакций.

Некоторые виды пробиотических штаммов или их продукты индуцируют выработку защитных цитокинов, включая ИЛ-10 и тканевой фактор роста бета, и угнетают выработку провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, в слизистой оболочке у пациентов с паучитом, язвенным колитом, болезнью Крона и в изолированных клеточных культурах. Пробиотические штаммы посредством воздействия на медиаторы воспаления ограничивают миграцию Th1 в очаг воспалительного процесса в кишечнике [19, 24].

4. Изменение восприятия боли и снижение висцеральной гиперчувствительности.

Некоторые штаммы лактобактерий способны индуцировать экспрессию микроопиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника и опосредовать анальгезирующую функцию в кишечнике, схожую с действием морфина (*рис. 2*) [28].

Пробиотические штаммы различаются по способности противостоять разрушающему воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчных кислот при доставке в кишечник. Колонизационная способность штаммов различна, для отдельных видов микроорганизмов необходимы специальные формы выпуска или доставки.

Рис. 2. Подтвержденные механизмы действия и эффекты пробиотиков

Типы пробиотиков

Не все пробиотики одинаковы, отдельные их виды или комбинации проявляют различные клинические эффекты. Разрабатываются специальные комбинации штаммов микроорганизмов для решения конкретных задач в зависимости от требований клиницистов. Зная основные свойства отдельных штаммов, комбинируя их, можно получать достаточно стойкий и прогнозируемый эффект. Этот подход, все более распространяющийся в различных областях медицины, получил название таргетного, или целевого, подхода.

Большинство пробиотиков имеют неспециализированный состав и, соответственно, бывают малоэффективны при конкретных нозологиях. Их действие крайне слабо ввиду недостаточности как количества микроорганизмов, так и их «специализации». Пробиотические препараты зачастую назначаются без обоснования, врачи не учитывают патогенетические механизмы развития нарушений микробиоценоза кишечника при конкретном заболевании. Для достижения выраженного положительного эффекта в каждой конкретной клинической ситуации необходимо выбирать специализированные наборы штаммов и видов микроорганизмов. При этом необходимо учитывать нацеленность воздействия пробиотических продуктов на патогенетические звенья патологического процесса [6].

Именно с практической позиции важно оценивать состав пробиотика. В разработанной нами классификации выделены три типа пробиотиков в зависимости от их состава:

- одноштаммовые;
- мультиштаммовые, содержащие несколько штаммов одного вида микроорганизмов;
- многовидовые, содержащие штаммы разных видов бактерий.

H. M. Timmerman и соавт. (2004), исследуя эффекты одноштаммовых, мультиштаммовых и многовидовых препаратов, продемонстрировали, что пробиотики, содержащие большое количество видов, обладают явным преимуществом. Это объясняется тем, что для таких пробиотиков характерно не только взаимодействие бактерий с организмом, но и межмикробное взаимодействие. Полученные данные открывают возможности для создания пробиотических продуктов с направленным действием, т. е. средств для дифференцированного влияния на механизмы развития различных патологических процессов [32].

Одним из первых продуктов, где реализован данный подход, в 2011 г. стал пробиотический комплекс РиоФлора, разработанный с использованием технологии создания таргетных пробиотиков в Winclove B.V. (Нидерланды) специально для предотвращения развития побочных эффектов антибиотикотерапии.

Данный многовидовой комплекс содержит восемь штаммов пробиотических микроорганизмов: два штамма бифидобактерий (*B. lactis* W51, *B. bifidum* W23) и шесть штаммов лактобацилл (*L. plantarum* W62, *L. acidophilus* W37,

L. acidophilus W55, *L. rhamnosus* W71, *L. paracasei* W20, *L. salivarius* W24). Для бактерий, входящих в состав данного продукта, характерны высокая и довольно узкоспециализированная функциональная активность, хорошая выживаемость в ЖКТ, а также способность сохранять активность при комнатной температуре не менее 2 лет. Таким образом, пробиотик способен воспроизводить эффекты разных видов и штаммов полезных микроорганизмов, присутствующих в кишечнике здорового человека.

Продукт РиоФлора, являясь мультивидовым, оказывает свое действие на трех уровнях [4, 5]:

- в просвете кишечника (ингибирование роста патогенных микрорганизмов);
- на поверхности кишечного эпителия (восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника);
- в иммунных клетках кишечника (иммуномодулирующий эффект, повышение уровня иммуноглобулинов).

Особенностью пробиотического комплекса РиоФлора является не только специально подобранный мультивидовой и мультиштаммовый состав, но и современная технология повышения эффективности пробиотиков ProbioAct (Winclove B.V., Нидерланды), позволяющая увеличить выживаемость микроорганизмов в агрессивной среде ЖКТ и сохранить их высокую метаболическую активность в кишечнике.

Другие механизмы действия пробиотиков

Интересны наблюдения, которые показывают, что назначение пациентам живых микроорганизмов не является обязательным для получения положительного результата. Секретируемые протеины и ДНК одного из комбинированных пробиотиков, содержащих лакто- и бифидобактерии, блокируют активацию цитокинов и предотвращают апоптоз эпителиальных клеток кишечника. Эффект зависит от специфики ДНК различных видов бактерий, являющихся компонентами препарата [37].

Комбинации ДНК лакто- и бифидобактерий так же эффективно, как и случайно отобранные виды кишечной палочки, подавляют экспериментальный колит. Эти терапевтические воздействия опосредуются через Toll-подобные рецепторы 9-го типа и индукцию ИФН-1α и ИФН-1β [27].

Белки из разных видов пробиотиков, включая лактобактерии GG, могут ингибировать провоспалительные сигналы и воспалительный цитокининдуцированный апоптоз в эпителии толстого кишечника с помощью механизма рецепторов эпидермального фактора роста [36].

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

На сегодняшний день имеются результаты многочисленных многоцентровых исследований по применению различных пробиотиков в лечении и профилактике ААД. По итогам систематических обзоров, пробиотики эффективно снижают частоту возникновения диареи у пациентов, принимающих антибиотики. Однако в связи с разнородностью данных не удается утвердить необходимые дозы и длительность применения пробиотиков для получения эффекта у разных групп пациентов [18, 34].

В крупном систематическом обзоре 2012 г. были изучены 82 рандомизированных исследования пробиотиков, применявшихся для профилактики ААД. В большинстве из них (69%) ученые использовали различные виды лактобактерий, по отдельности или в комбинациях с другими организмами. Пробиотик, основанный на дрожжевых грибах (*Saccharomyces*

boulardii, Hansen), назначали пациентам в 16 исследованиях (20%). По данным метаанализа, выполненного на основании 63 исследований, включавших 11 811 пациентов, у лиц, которые принимали пробиотики, риск развития ААД был на 42% меньше, чем в группе контроля (без применения пробиотиков). Количество пациентов, нуждавшихся в получении пробиотиков для предотвращения одного случая ААД, составило 13 человек. В 17 исследованиях, в которых изолированно использовали лактобактерии, риск развития ААД снизился на 36% [12].

Авторы всех приведенных исследований анализировали различные штаммы пробиотических микроорганизмов, показав при этом их разную эффективность. В результате были определены штаммы, оказывавшие наиболее выраженное положительное действие при диарее, связанной с приемом антибактериальных препаратов.

Один из наиболее эффективных наборов штаммов для профилактики ААД сконцентрирован в продукте РиоФлора. Доказано положительное влияние данного пробиотика на метаболизм микробной флоры кишечника. Благодаря его действию повышалась активность представителей нормальной микробиоты, снижалась активность протеолитической микробиоты, а также увеличивалась интенсивность синтеза бутирата, играющего важную роль в процессах пролиферации эпителия крипт и регуляции моторики толстой кишки [2].

Специализированный пробиотический микробный комплекс РиоФлора клинически изучен. Состав препарата позволяет применять его для снижения риска развития кишечных расстройств, связанных с приемом антибиотиков [16].

При одновременном использовании с антихеликобактерной терапией РиоФлора оказывал протективное действие на микробиоту кишечника, демонстрировал эффективность при коррекции развившихся дисбиотических изменений: успешно ликвидировал связанные с ними симптомы диспепсии и восстанавливал нормальную метаболическую активность микробиоты кишечника [1, 16].

РиоФлора более эффективен, чем моноштаммовые пробиотики, благодаря синергизму различных видов пробиотических микроорганизмов и симбиозу штаммов. Его многовидовой состав имеет улучшенную функциональность по сравнению с пробиотиками, содержащими разные штаммы одного вида, и моноштаммными пробиотиками [16].

Для предотвращения развития побочных эффектов антибактериальной терапии (диарея, запор, метеоризм) РиоФлора рекомендуется взрослым и детям старше 3 лет по 2 капсулы 2 раза в сутки, желательно натощак (утром и перед сном) в течение 10–14 дней. Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (если пациенту сложно проглотить целую капсулу). При необходимости прием продукта можно повторить.

ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ

Пробиотики, зарегистрированные в качестве лекарственных средств, могут рассматриваться в качестве средства терапии у взрослых и детей с подозрением на инфекционную диарею. Множество систематических обзоров демонстрируют умеренное снижение длительности заболевания при лечении пробиотиками. Данные о специфических штаммах микроорганизмов, дозировках, длительности лечения и механизмах защиты в зависимости от этиологии заболевания ограниченны. Неясно также, могут ли пробиотики снижать риск развития дегидратации и истощения [21].

Метаанализ 2010 г., включавший 63 рандомизированных контролируемых исследования с использованием различных пробиотических препаратов при участии взрослых и детей, выявил уменьшение риска развития диареи спустя 4 дня терапии более чем у 59% пациентов и снижение средней продолжительности диареи на 25 часов. Двумя наиболее изученными пробиотиками были лактобациллы и сахаромицеты [7].

В метаанализе 9 исследований (2002) оценивали эффективность некоторых штаммов лактобактерий в снижении длительности симптомов острой инфекционной диареи у детей. Было установлено, что пробиотики уменьшают длительность диареи на 0,7 дня и ее частоту на вторые сутки до 1,6 раза в день. По результатам метаанализа, пациенту необходимо получать минимум 10 млн КОЕ в течение первых 48 часов для снижения длительности диареи более чем на половину дня [33].

Пробиотики значительно ускоряют восстановление после острой ротавирусной диареи у детей. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 230 детей с острой ротавирусной диареей, комбинированные препараты, в которых содержатся лакто- и бифидобактерии, значительно снижали частоту стула [15]. В другом рандомизированном исследовании лактобактерии демонстрировали дозонезависимое снижение выделения ротавируса с калом [9].

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Потенциальная роль пробиотиков в профилактике диареи, вызванной *C. difficile*, у пациентов с высоким риском также подтверждена исследованиями. Некоторые штаммы пробиотических микроорганизмов подавляют рост клостридий в кишечнике, другие ингибируют действие токсина или связывают его. Доказан позитивный эффект пробиотиков при диарее путешественников [22, 30].

В литературе есть множество данных об эффективности пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, микроскопическом и коллагенозном колите; описаны положительные результаты их применения при запорах и синдроме раздраженного кишечника [35].

Пробиотики имеют огромный потенциал в снижении проницаемости кишечника и генерации провоспалительных цитокинов, экспрессия которых значительно повышена у пациентов с аллергическими заболеваниями. Отдельного внимания заслуживает применение таких препаратов в эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. На основании целого ряда исследований пробиотики были включены в схемы эрадикации Маастрихт IV, поскольку повышают ее эффективность на 15–20%. Подобные работы проводили и с использованием РиоФлора [1].

Перечисленные выше заболевания и состояния также являются актуальными, но не входят в тему данного обзора (*рис. 3*) [20].

ВЫБОР ПРОБИОТИКА

Исследования, приведенные в *таблице 1*, и анализ свойств разных штаммов пробиотиков (*табл. 2*) способствовали формированию единых принципов отбора штаммов для изготовления комплексных биопрепаратов. Ученые фокусировали внимание на определенных свойствах конкретных штаммов микроорганизмов, ими было установлено преобладание тех или иных свойств у выбранных штаммов. В дальнейшем эти результаты позволяли подобрать оптимальный видовой

состав пробиотического препарата для решения конкретной задачи [32].

Научные данные обосновывают применение продукта РиоФлора в качестве комплекса штаммов пробиотиков определенного спектра действия, специально разработанного для снижения риска развития кишечных расстройств (диарея, запор, метеоризм), вызванных приемом антибиотиков [17].

Смесь штаммов пробиотических микроорганизмов сдерживает рост болезнетворных бактерий, поддерживает и восстанавливает полезную микрофлору кишечника, снижая риск развития кишечных расстройств при приеме антибиотиков, и активизирует иммунитет. Штаммы микроорганизмов, входящих в состав продукта, способствуют восстановлению барьерной функции эпителия кишечника на всем его протяжении (*см. табл. 2*) [2, 3].

Рис. 3. Спектр заболеваний и патологических состояний, при которых эффективность применения пробиотиков доказана

За счет комплексного модулирующего действия штаммов, входящих в состав РиоФлора, происходит индукция Т-клеток разного типа, усиливается продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками (*рис. 4*). Подобное иммуногенное воздействие способствует уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке кишечника, что приводит к уменьшению симптомов диареи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определенные штаммы пробиотиков эффективны при диарее, возникающей при заболеваниях ЖКТ. Однако различия между

Рис. 4. Основные эффекты компонентов РиоФлора

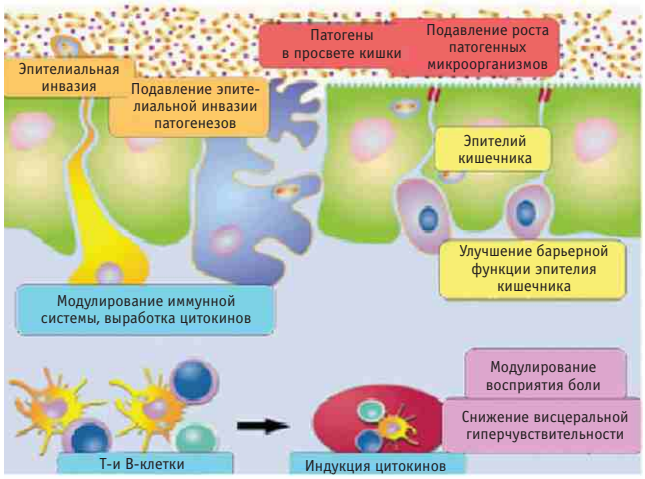


Таблица 1

Исследования применения пробиотиков при диарее

Вид пробиотика	Авторы, год	Количество пациентов
Saccharomyces boulardii	McFarland и соавт., 1995	193
S. boulardii	Surawicz и соавт., 1998	318
Lactobacillus rhamnosus GG	Arvola и соавт., 1999	144
L. rhamnosus GG	Thomas и соавт., 2001	302
L. acidophilus + *Bifidobacterium bifidum*	Plummer и соавт., 2004	138
S. boulardii	Kotowska и соавт., 2005	269
S. boulardii	Can и соавт., 2006	151
S. boulardii	Duman и соавт., 2006	389
L. acidophilus	Beausoleil и соавт., 2007	89
L. acidophilus + *B. bifidum*	Rafiq и соавт., 2007	100
L. casei	Hickson и соавт., 2007	135
S. boulardii	Bravo и соавт., 2008	86
L. rhamnosus GG	Miller и соавт., 2008	189
L. rhamnosus GG	Miller и соавт., 2008	316
L. rhamnosus GG	Ruszcynski и соавт., 2008	240
L. acidophilus	Safidar и соавт., 2008	40
L. acidophilus + *L. casei*	Gao и соавт., 2010	255
L. plantarum	Lonnermark и соавт., 2010	239
L. acidophilus	Psaradellis и соавт., 2010	437
L. paracasei + *B. bifidum*	Selinger и соавт., 2011	124

Таблица 2

Состав и свойства пробиотических микроорганизмов пробиотика РиоФлора

Штаммы пробиотических микроорганизмов	Эффекты штамма
Lactobacillus paracasei W20	• подавляет рост *Clostridium difficile*, других патогенов; • восстанавливает барьерную функцию слизистой; • улучшает иммунный ответ, индуцирует Т-клетки; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ
Bifidobacterium bifidum W23	• подавляет рост *Cl. difficile*, других патогенов; • восстанавливает барьерную функцию слизистой; • улучшает иммунный ответ; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-10
L. salivarius W24	• подавляет рост *Cl. difficile*, других патогенов; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6; • восстанавливает барьерную функцию слизистой
L. acidophilus W37 и W55	• подавляет рост *Cl. difficile*, других патогенов; • улучшает иммунный ответ, индуцирует Т-клетки; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ; • восстанавливает барьерную функцию слизистой
B. lactis W51	• подавляет рост *Cl. difficile*, других патогенов; • улучшает иммунный ответ, индуцирует Т-клетки и Th2; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-1α, ИЛ-1β
L. plantarum W62	• подавляет рост *Cl. difficile*, *Candida*, других патогенов; • улучшает иммунный ответ, индуцирует Т-клетки и Th2; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-10, ИЛ-2, ИФН-γ; • восстанавливает барьерную функцию слизистой
L. rhamnosus W71	• подавляет рост *Cl. difficile*, *Candida*, других патогенов; • восстанавливает барьерную функцию слизистой; • улучшает иммунный ответ, индуцирует Т-клетки и Th2; • модулирует иммунные реакции, выработку ИЛ-10, ИФН-γ

Примечание. ИЛ — интерлейкины; ИФН — интерферон; ФНО — фактор некроза опухоли; Th — Т-хелперы.

штаммами весьма значительны, что необходимо учитывать при выборе пробиотика для конкретных клинических ситуаций.

Современные технологии позволяют создавать специализированные бактериальные препараты нового поколения, характеризующиеся узконаправленным действием и наибольшей эффективностью при определенных нозологиях.

При кишечных расстройствах и нарушениях микробиологического пейзажа, ассоциированных с приемом антибактериальных препаратов, представляется целесообразным применение пробиотического комплекса РиоФлора ввиду целенаправленности его действия и эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ли И. А., Сильвестрова С. Ю., Дроздов В. Н. Пробиотик РиоФлора Баланс Нео и антихеликобактерная терапия — повышение эффективности лечения за счет снижения нежелательных явлений // Мед. совет. 2013. № 10. С. 100–103.*
2. *Сурков А. Н. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей // Педиатр. фармакология. 2014. Т. 11. № 4. С. 41–45.*
3. *Урсова Н. И. Антибиотикоассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах // Труд. пациент. 2013. Т. 11. № 2–3. С. 22–28.*
4. *Урсова Н. И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков // Педиатр. фармакология. 2013. Т. 10. № 2. С. 46–56.*
5. *Хорошилова Н. В. Иммуномодулирующее и лечебное действие бифидо- и лактобактерий у детей с аллергическими заболеваниями и частыми респираторными инфекциями // Вопр. соврем. педиатрии. 2013. Т. 12. № 5. С. 86–89.*
6. *Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А. и др. Использование пробиотиков в клинической практике // Лечащий врач. 2011. № 10. С. 1–6.*
7. *Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V., Dans L. F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. N 11. CD003048. 96 p.*
8. *Böhm S. K., Kruis W. Probiotics: do they help to control intestinal inflammation? // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. N 1072. P. 339–350.*
9. *Dubey A. P., Rajeshwari K., Chakravarty A., Famularo G. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42. Suppl. 3. Pt. 1. P. S126–129.*
10. *Fedorak R. N., Dieleman L. A. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2008 // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42. Suppl. 2. P. S97–103.*
11. *Hedin C. R., Mullard M., Sharratt E., Jansen C. et al. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study // Inflamm. Bowel. Dis. 2010. Vol. 16. N 12. P. 2099–2108.*
12. *Hempel S., Newberry S. J., Maher A. R., Wang Z. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2012. Vol. 307. N 18. P. 1959–1969.*

13. Holt S. Natural Ways to Digestive Health: Interfaces Between Conventional and Alternative Medicine. N. Y.: M. Evans and Company, Inc., 2000. 322 p.
14. Jones S. E., Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors // BMC. Microbiol. 2009. Vol. 9. 9 p.
15. Kailasapathy K., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. // Immunol. Cell. Biol. 2000. Vol. 78. N 1. P. 80–88.
16. Koning C. M. J. Probiotics during and after antibiotics. Designer probiotics are capable of more than reducing AAD // Nutracos. Prebiotis/Probiotis. 2010. P. 8–12.
17. Koning C. J., Jonkers D. M., Stobberingh E. E., Mulder L. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteerstaking the antibiotic amoxicillin // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. N 1. P. 178–189.
18. Lang F. C. Возможности применения комплексных пробиотических препаратов для профилактики диареи, связанной с приемом антибиотиков // Арх. внутр. медицины. 2013. № 2 (10). С. 1–6.
19. Lin Y. P., Thibodeaux C. H., Peña J. A., Ferry G. D. et al. Probiotic Lactobacillus reuteri suppress proinflammatory cytokines via c-Jun // Inflamm. Bowel. Dis. 2008. Vol. 14. N 8. P. 1068–1083.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J. et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. N 5. P. 646–664.
21. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea // Travel Med. Infect. Dis. 2007. Vol. 5. N 2. P. 97–105.
22. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. N 4. P. 812–822.
23. Mohamadzadeh M., Pfeiler E. A., Brown J. B., Zadeh M. et al. Regulation of induced colonic inflammation by Lactobacillus acidophilus deficient in lipoteichoic acid // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. S4623–4630.
24. Ng S. C., Plamondon S., Kamm M. A., Hart A. L. et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis // Inflamm. Bowel Dis. 2010. Vol. 16. N 8. P. 1286–1298.
25. Packey C. D., Sartor R. B. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases // Curr. Opin. Infect. Dis. 2009. Vol. 22. N 3. P. 292–301.
26. Pillai A., Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficileassociated colitis in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Jan. 23 (1). CD004611
27. Rachmilewitz D., Katakura K., Karmeli F., Hayashi T. et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. N 2. P. 520–528.
28. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // Nat. Med. 2007. Vol. 13. N 1. P. 35–37.
29. Sartor R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. N 2. P. 577–594.
30. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U., Malik P. et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials // Lancet Infect. Dis. 2006. Vol. 6. N 6. P. 374–382.
31. Seth A., Yan F., Polk D. B., Rao R. K. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2008. Vol. 294. N 4. P. G1060–1069.
32. Timmerman H. M., Koning C. J., Mulder L., Rombouts F. M. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy // Int. J. Food Microbiol. 2004. Vol. 96. N 3. P. 219–233.
33. Van Niel C. W., Feudtner C., Garrison M. M., Christakis D. A. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis // Pediatrics. 2002. Vol. 109. N 4. P. 678–684.
34. Videlock E. J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 35. N 12. P. 1355–1369.
35. Wildt S., Munck L. K., Vinter-Jensen L., Hanse B. F. et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. Lactis // Inflamm. Bowel Dis. 2006. Vol. 12. N 5. P. 395–401.
36. Yan F., Cao H., Cover T. L., Whitehead R. et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. N 2. P. 562–575.
37. Yan F., Polk D. B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. N 52. P. 50959–50965. ■

Библиографическая ссылка:
Вялов С. С. Пробиотики при состояниях, сопровождающихся диареей // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2016. № 1 (118). С. 47–53.