

Глобальные практические рекомендации
Всемирной Гастроэнтерологической Организации

Пробиотики и пребиотики

Февраль 2017



Авторы обзора ВГО

Francisco Guarner (Председатель, Испания), Mary Ellen Sanders (Сопредседатель, США), Rami Eliakim (Израиль), Richard Fedorak (Канада), Alfred Gangl (Австрия), James Garisch (Южная Африка), Pedro Kaufmann (Уругвай), Tarkan Karakan (Турция), Aamir G. Khan (Пакистан), Nayoung Kim (Южная Корея), Juan Andrés De Paula (Аргентина), Balakrishnan Ramakrishna (Индия), Fergus Shanahan (Ирландия), Hania Szajewska (Польша), Alan Thomson (Канада), Anton Le Mair (Нидерланды)

Приглашенные эксперты

Dan Merenstein (США)
Seppo Salminen (Финляндия)

Содержание

1	Пробиотики и пребиотики—концепция.....	4
1.1	История и определения.....	4
1.2	Пребиотики и синбиотики.....	5
1.3	Роды, виды и штаммы, используемые как пробиотики.....	6
1.4	Колонизация микробиотой.....	7
1.5	Механизмы действия пробиотиков.....	9
2	Продукты, медицинские требования и коммерция.....	10
2.1	Понимание рынка.....	10
2.2	Продукты: дозы и качество.....	11
2.3	Безопасность продукта.....	12
3	Клиническое применение.....	12
3.1	Профилактика колоректального рака.....	12
3.2	Лечение и профилактика диареи.....	13
3.2.1	Лечение острой диареи.....	13
3.2.2	Профилактика острой диареи.....	13
3.2.3	Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи.....	13
3.2.4	Профилактика диареи, вызванной <i>Clostridium difficile</i>	13
3.2.5	Профилактика радиационной диареи.....	13
3.3	Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	13
3.4	Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии.....	14
3.5	Иммунный ответ.....	14
3.6	Воспалительная болезнь кишечника (ВБК).....	14
3.6.1	Пouchitis.....	14
3.6.2	Язвенный колит.....	14
3.6.3	Болезнь Крона.....	14
3.7	Синдром раздраженного кишечника (СРК).....	14
3.8	Колика.....	15
3.9	Нарушение всасываемости лактозы.....	15
3.10	Некротический энтероколит.....	15
3.11	Неалкогольная жировая болезнь печени.....	15
3.12	Профилактика системных инфекций.....	15
4	Обзор доказательств действия пробиотиков при различных взрослых и педиатрических состояниях.....	16
5	Ссылки.....	29
5.1	Общие ссылки.....	29
5.2	Ссылки в тексте.....	30

Список таблиц

Таблица 1	Определения.....	5
Таблица 2	Номенклатура, используемая для пробиотических микроорганизмов.....	6

Таблица 3	Человеческая кишечная микробиота	8
Таблица 4	Механизмы взаимодействия пробиотиков и пребиотиков с хозяином	9
Таблица 5	Спектр продуктов, содержащих пробиотики.....	10
Таблица 6	Основанные на доказательствах перечни пробиотических продуктов и связанные с ними положительные эффекты	11
Таблица 7	Уровни доказательности Оксфордского Центра Медицины, Основанной на Доказательствах	16
Таблица 8	Основанные на доказательствах показания для применения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков у <u>взрослых</u>	17
Таблица 9	Основанные на доказательствах показания для применения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков у <u>детей</u>	25

Список рисунков

Рис. 1	Электронная микрография <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118, адгезированной к клеткам Caco-2.....	5
Рис. 2	Механизмы взаимодействия между микробиотой и пробиотиками с хозяином.....	9

1 Пробиотики и пребиотики - концепция

1.1 История и определения

Более века тому назад Илья Мечников (русский ученый, Нобелевский лауреат и профессор Пастеровского института в Париже) постулировал, что молочнокислая бактерия (МКБ) благотворно влияет на состояние здоровья и способствует долголетию. Он предположил, что «кишечная аутоинтоксикация», и вызываемое ею старение, может быть уменьшена модификацией кишечной микробиоты и замещением протеолитических микробов — которые продуцируют токсические вещества, включающие фенолы, индолы и аммиак при переваривании белков — полезными микробами. Мечников разработал диету с включением молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской бациллой».

Появились и другие ранние разработки этой концепции. В попытке изменить или заместить кишечную микробиоту при лечении нарушений в пищеварительном тракте использовались живые непатогенные бактерии. В 1917 г., до того, как сэр Александр Флеминг открыл пенициллин, немецкий ученый Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм *Escherichia coli*, который не вызывал развития энтероколита во время серьезной вспышки шигеллеза, из фекалий солдата, воевавшего на Первой Мировой войне. Полученный штамм *Escherichia coli* Nissle 1917 – один из немногих примеров пробиотика, не связанного с МКБ.

Анри Тиссье (Пастеровский институт) впервые изолировал *Bifidobacterium* от новорожденного на грудном вскармливании для последующего ее введения детям, страдающим диареей. Он выдвинул гипотезу о возможности замещения этой бактерией протеолитических бактерий, вызывающих диарею. В Японии, д-р Минору Широга изолировал штамм *Shirota Lactobacillus casei* для борьбы со вспышками диареи. Пробиотический продукт с этим штаммом выпускается с 1935 г.

Таким были ранние предшественники работ на развившемся впоследствии целом научном поле. Сегодня, поиск в PubMed клинических исследований на человеке показывает более 1500 опубликованных результатов работ по пробиотикам и почти 350 по пребиотикам. Хотя эти исследования гетерогенны в отношении штамма (штаммов) тестируемых пребиотиков и включенных популяций, собранные доказательства подтверждают точку зрения на то, что положительные эффекты поддаются измерению при множестве различных конечных результатов.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах [1] (Таблица 1). Как пробиотики чаще всего используются виды *Lactobacillus* (Рис. 1) и *Bifidobacterium*, но также эту роль играют и дрожжи *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*. Недавно, как новый пищевой продукт, в Европейском Союзе была зарегистрирована *Clostridium butyricum*. Молочнокислые бактерии, включая вид *Lactobacillus*, ферментация которых в течение тысяч лет использовалась для сохранения пищи, могут действовать и как средство для ферментации и, в дополнение к этому, потенциально способны оказывать благотворный эффект на состояние здоровья. Тем не менее, строго говоря, термин «пробиотик» должен резервироваться для живых микробов, которые показали положительные эффекты на состояние здоровья в контролируемых клинических исследованиях на человеке. Понятие «ферментация» во всем мире употребляется в отношении сохранения множества сырых сельскохозяйственных продуктов (круп, корневым, клубней, овощей и фруктов, молока, мяса, рыбы и т.д.).

Таблица 1 Определения

Понятие	Определение
Пробиотики	Живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах, оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина
Пребиотик	Селективно ферментированный ингредиент, который образуется при специфичных изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, и, таким образом, оказывает положительный эффект(ы) на состояние здоровья хозяина
Синбиотики	Продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, оказывающие положительное влияние на состояние здоровья
Молочнокислая бактерия (МКБ)	Функциональная классификация непатогенной, нетоксигенной, грамположительной, ферментативной бактерии, которая связана с продукцией молочной кислоты из углеводов, что делает их пригодными для ферментации пищи. В эту группу включаются виды <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i> . Многие пробиотики также входят в группу МКБ, но некоторые (такие как определенные штаммы <i>E. coli</i> , спорообразующие и дрожжи, используемые в качестве пробиотиков) в нее не входят
Ферментация	Процесс, при котором микроорганизм трансформирует пищу в другие продукты, обычно посредством образования молочной кислоты, этанола и других конечных веществ метаболизма

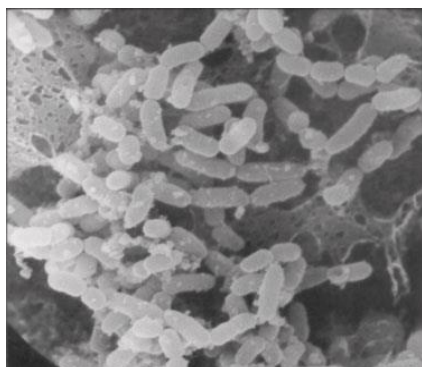


Рис. 1 Электронная микрография *Lactobacillus salivarius* UCC118, адгезированной к клеткам Caco-2. Воспроизведено с разрешения Blackwell Publishing Ltd.

1.2 Пребиотики и синбиотики

Концепция пребиотиков возникла значительно позже, чем пробиотиков, и впервые была предложена Gibson и Roberfroid в 1995 г. [2]. Ключевые аспекты пребиотиков заключаются в том, что они не перевариваются в ЖКТ хозяина, и в том, что они оказывают благоприятное воздействие на состояние здоровья индивидуума посредством влияния на собственные полезные для хозяина микробы. Целью введения или использования пребиотиков или пробиотиков является оказание влияния на кишечную среду, заселенную миллиардами симбиотических микробов, для положительного влияния на здоровье человека. Как пробиотики, так и пребиотики показали свои положительные эффекты, выходящие за пределы желудочно-кишечного тракта, но данные рекомендации будут сфокусированы их на воздействии на кишечник.

Пребиотики – это диетарные вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов). Большинство пребиотиков используются как пищевые ингредиенты – например, в печенье, кашах, шоколаде, спредах и молочных продуктах. Самые известные пребиотики - это:

- Олигофруктоза
- Инулин
- Галакто-олигосахариды
- Лактулоза
- Олигосахариды грудного молока

Лактулоза – это синтетический дисахарид, применяемый как препарат для лечения запоров и печеночной энцефалопатии. Естественная пребиотическая олигофруктоза обнаруживается во многих пищевых продуктах, таких как пшеница, лук, бананы, мед, чеснок и лук-порей. Также олигофруктоза может быть выделена из корня цикория или энзиматически синтезирована из сукрозы.

Ферментация олигофруктозы в толстой кишке приводит к большому количеству физиологических эффектов, включающих:

- Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке
- Усиление всасывания кальция
- Увеличение веса фекалий
- Уменьшение времени транзита по желудочно-кишечному тракту
- Возможное снижение уровня липидов в крови

Предполагается, что увеличение количества кишечных бифидобактерий оказывает положительный эффект на здоровье человека за счет выработки компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижения уровня аммиака в крови и продукции витаминов и пищеварительных ферментов.

Синбиотики представляют собой соответствующую комбинацию пребиотиков и пробиотиков. Синбиотический продукт обладает как пробиотическими, так и пребиотическими качествами.

1.3 Типы, виды и штаммы, используемые как пробиотики

Пробиотический штамм идентифицируется типом, видом, подвидом (если применимо) и буквенно-цифровым обозначением специфического штамма. В научном сообществе существует общепринятая номенклатура для микроорганизмов – например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG. Маркетинговые и торговые названия научным сообществом не контролируются. В соответствии с практическими рекомендациями ВГО/FAO (<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), производители пробиотика должны регистрировать их штаммы в международном депозитории. Депозитарии дают дополнительные обозначения штаммов. В Таблице 2 даны несколько примеров коммерческих штаммов и связанных с ними названий.

Таблица 2 Номенклатура, используемая для пробиотических микроорганизмов

Тип	Вид	Подвид	Обозначение штамма	Обозначение международного депозитария штаммов	Краткое название штамма	Название продукта
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	Нет	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Activia йогурт

Bifidobacterium longum longum 35624 NCIMB 41003 Bifantis Align

ATCC, Американский Сборник Разновидностей Культур; CNCM, Национальный Сборник Культур Микроорганизмов; NCIMB, Национальный Сборник Индустриальных и Морских Бактерий.

Использование обозначений штаммов для пробиотиков очень важно, так как самым надежным подходом к доказательству эффективности пробиотика служит связь положительных влияний (например, в отношении желудочно-кишечного тракта, обсуждаемых в данных практических рекомендациях) со специфическими штаммами или комбинацией штаммов пробиотиков в эффективной дозировке.

Рекомендации для применения пробиотиков, особенно в клинических условиях, должны связывать специфические штаммы с заявленными эффектами, основанными на исследованиях на человеке. У некоторых штаммов имеются уникальные качества, которые могут отвечать за определенные неврологические, иммунологические и антимикробные эффекты. Тем не менее, новой концепцией в сфере пробиотиков служит понимание того, что некоторые механизмы пробиотической активности, вероятно, являются общими для различных штаммов, видов и даже типов. Многие пробиотики могут действовать сходным образом в отношении способности к стимуляции резистентности к колонизации, регулирования желудочно-кишечного транзита, или нормализации нарушений в микробиоте. Например, способность к увеличению продукции короткоцепочечных жирных кислот или к снижению pH просвета толстой кишки могут быть главным эффектом, производимым многими различными штаммами пробиотиков. Следовательно, некоторые пробиотические эффекты могут быть оказаны многими штаммами определенных хорошо изученных видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Если целью приема пробиотиков является поддержка здорового пищеварения, то, возможно, будет достаточным употребление многих разнообразных пробиотических смесей, содержащих адекватное количество хорошо изученных видов.

Сейчас в сфере изучения пробиотиков общепринятым считается включать в системные обзоры и мета-анализы множественные штаммы. Такой подход возможен, если общие механизмы действия различных включенных штаммов позволяют считать их ответственными за полученный эффект.

1.4 Колонизация микробиоты

Функции и пробиотиков и пребиотиков пересекаются с микробами, колонизирующими человеческий организм. Пребиотики служат источником питания для полезных членов симбиотического микробного содружества и, следовательно, положительно влияют на состояние здоровья. Перекрестные действия между пробиотиками и клетками хозяина, или между пробиотиками и присутствующими микробами, представляют собой главные средства влияния на здоровье хозяина.

Кишечник содержит огромное количество микробов, которые в основном населяют толстую кишку и представляют сотни видов (Таблица 3). По оценкам в толстой кишке взрослого человека существуют более 40 миллиардов бактериальных клеток (включая малую долю архей (архобактерий), менее 1%). Также присутствуют, с ничтожным вкладом в отношении количества клеток, грибки и протисты, в то время как количество вирусов/фагов может превышать количество бактерий. В целом, кишечные микробы добавляют в среднем 600,000 геном каждому человеческому организму.

На уровне видов и штаммов, микробное расхождение между отдельными индивидуумами довольно значительно: каждый человек имеет свою четкую картину бактериальной композиции, частично обусловленную его генотипом, первичной колонизацией при рождении путем вертикальной передачи и диетическими привычками.

У здоровых взрослых людей фекальная композиция стабильна на протяжении времени. В экосистеме человеческого кишечника доминируют две бактериальные

группы —*Bacteroidetes* и *Firmicutes*—и представляют собой 90% всех микробов. Остающиеся 10% - это *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*.

Нормальным взаимодействием между кишечными бактериями и их хозяином являются симбиотические отношения. Наличие важного влияния кишечных бактерий на иммунную функцию можно предположить по присутствию большого количества организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкого кишечника (Пейеровы бляшки) и толстого кишечника (изолированные лимфоидные фолликулы). Эпителий над этими структурами специализирован на захвате и сэмплировании антигенов, и содержит лимфоидные герминальные центры для индукции адаптивных иммунных ответов. В толстой кишке микроорганизмы пролиферируют, ферментируя доступные вещества из пищи или эндогенной секреции, таким образом внося свой вклад в питание хозяина.

Многие исследования показали, что у здоровых индивидуумов и людей с наличием заболевания или патологического состояния популяции колонизирующих микробов различаются. Тем не менее, исследователи все еще не способны четко очертить композицию здоровой микробиоты человека. Некоторые симбиотические бактерии (такие как *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*) представляются более тесно связанными со здоровьем, но определение того, может ли добавление этих бактерий улучшить состояние здоровья и способствовать разрешению заболевания является в настоящее время активной областью исследований.

Таблица 3 Человеческая микробиота желудочно-кишечного тракта. Кишечная микробиота формирует разнообразную и динамичную экосистему, включающую в себя бактерии, археи, эукариоты и вирусы, которые адаптированы для жизни на поверхности слизистой оболочки или в просвете кишечника

Желудок и 12-перстная кишка	<ul style="list-style-type: none"> • Содержат очень небольшое количество микроорганизмов: $< 10^3$ клеток на грамм содержимого • В основном лактобактерии и стрептококки • Кислота, желчь и панкреатическая жидкость подавляют большинство попадающих в организм микробов • Фазовая пропульсивная перистальтика мешает стабильной колонизации просвета (это также верно для тонкого кишечника) 	
Тощая и подвздошная кишки	<ul style="list-style-type: none"> • Количество прогрессивно возрастает от 10^4 в тощей кишке до 10^7 клеток на грамм содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки 	
Толстый кишечник	<ul style="list-style-type: none"> • Сильно заселен анаэробами: до 10^{12} клеток на грамм содержимого просвета 	

Обозначения: 1, полость рта; 2, глотка; 3, язык; 4, пищевод; 5, поджелудочная железа; 6, желудок; 7, печень; 8, поперечная ободочная кишка; 9, желчный пузырь; 10, нисходящая ободочная кишка; 11, двенадцатиперстная кишка; 12, тощая кишка; 13, восходящая ободочная кишка; 14, сигмовидная кишка; 15, подвздошная кишка; 16, прямая кишка; 17, анус.

1.5 Механизмы действия пробиотиков

Пребиотики влияют на бактерии ЖКТ путем увеличения количества полезных анаэробных бактерий и снижения популяции потенциально патогенных микроорганизмов. Пробиотики действуют на экосистему ЖКТ, влияя на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена, такие как короткоцепочечные жирные кислоты и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов (Рис. 2; Таблица 4). Эти механизмы могут приводить к антагонизму с потенциальными патогенами, улучшению среды ЖКТ, укреплению желудочно-кишечного барьера, отрицательной обратной связи с воспалением и обратной связи с иммунным ответом на антигенные вызовы. Предположительно эти феномены оказывают наиболее положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести диареи, которая является одной из самых частых причин применения пробиотиков.

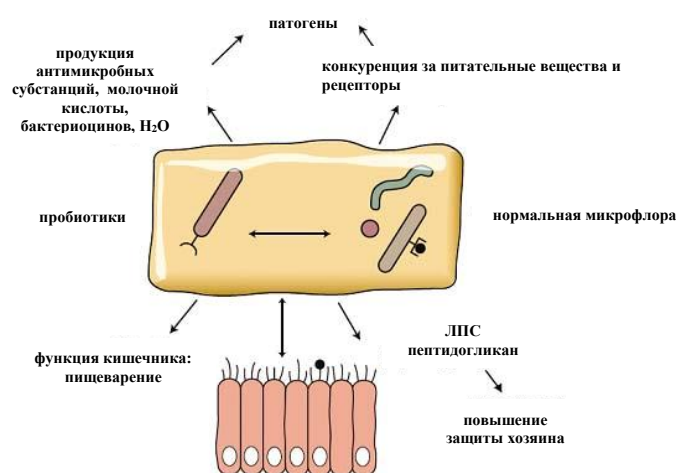


Рис. 2 Механизмы взаимодействия между микробиотой и пробиотиками с хозяином. Нормальная микробиота и пробиотики взаимодействуют с хозяином в метаболических процессах и иммунной функции и предотвращают колонизацию оппортунистическими и патогенными микроорганизмами. Воспроизведено с разрешения Blackwell Publishing Ltd.

Таблица 4 Механизмы взаимодействия пробиотиков и пребиотиков с хозяином. Симбиоз между микробиотой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или нутрициональных вмешательств в микробную экосистему кишечника путем использования пробиотиков или пребиотиков

Пробиотики	
Иммунологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> Активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитам и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно Модулируют цитокиновый профиль Вызывают толерантность к пищевым антигенам
Неиммунологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> Способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами

- Изменяют местное pH для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов
- вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов
- Уничтожают супероксидные радикалы
- Стимулируют эпителиальную продукцию муцина
- Усиливают кишечную барьерную функцию
- Конкурируют с патогенами за адгезию
- Модифицируют исходящие из патогенов токсины

Пребиотики

- Метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg)
- Повышение иммунитета хозяина (продукция IgA, модуляция цитокинов и т.д.)

2 Продукты, медицинские требования и коммерция

2.1 Понимание рынка

Продукты, содержащие пробиотики, успешно существуют во многих регионах мира. Коммерчески доступен широкий спектр различных продуктов – от традиционной пищи до рецептурных препаратов (Таблица 5).

Таблица 5 Спектр продуктов, содержащих пробиотики

Тип продукта	Пища	Пищевое замещение	Пищевые добавки *	Натуральные здоровые продукты †	Без-рецептурные препараты	Рецептурные препараты
Целевая популяция	В основном здоровая	Люди с уникальным и диетическими потребностями	Общая популяция	В основном здоровая или нетяжелые медицинские состояния	Люди, которым необходимо предотвратить или лечить болезнь	Люди, которым необходимо предотвратить или лечить болезнь
Возможные определенные медицинские требования	Улучшает или поддерживает здоровье	Здоровая диета для целевого потребителя	Улучшает или поддерживает здоровье	Улучшает или поддерживает здоровье или вылечивает легкие состояния	Вылечивает легкие состояния	Лечит или предотвращает заболевания

* Обычно таблетки, капсулы или пакетики, содержащие сублимированные бактерии.

† Эта категория специфична для Канады.

Требования, которые могут быть предъявлены к этим типам продуктов, различаются в зависимости от регуляторных правил каждого региона. Чаще всего, пробиотики и пребиотики продаются в виде пищевых продуктов или пищевых добавок. Упоминание болезни или состояния обычно не разрешается, что является практически общим требованием, а продукты предназначаются для в целом здоровой популяции. “Натуральные здоровые продукты” – это категория, специфичная для Канады, где регулирующие власти одобряют выполнение этого требования, и допускается использование продукта при ведении заболевания.

С научной точки зрения, приемлемое описание пробиотического продукта на этикетке должно включать:

- Типовую и видовую идентификацию, с номенклатурой, соответствующей научным названиям, признанным в настоящее время
- Назначение штамма
- Жизнеспособность каждого штамма к концу срока годности продукта
- Рекомендованные условия хранения
- Безопасность при условиях рекомендованного использования
- Рекомендованную дозу, которая должна основываться на появлении заявленного физиологического эффекта
- Точное описание физиологического эффекта, насколько это позволено законом
- Контактную информацию для последующего динамического наблюдения

Согласно сообщению Grand View Research 2015 общемировой рынок пробиотиков в 2013 г. оценивался в US \$32.06 триллиона. Поиск среди множества пищевых продуктов, добавок и фармацевтических средств на рынке представляется пугающим испытанием. Некоторые рекомендации предоставлены в документах, отображенных в Таблице 6.

Таблица 6 Основанные на доказательствах перечни пробиотических продуктов и связанных с ними положительных эффектов. Оба перечня спонсировались из независимых от коммерческих структур грантов

Организация	Название	Ссылка
Европейское Общество Поликлинической Гастроэнтерологии	<i>Консенсусные Рекомендации по Пробиотикам</i>	http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAFLET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf
Глобальный Альянс по Пробиотикам	<i>Клинические Рекомендации по Пробиотическим Пищевым Добавкам, Доступным в Канаде</i>	http://www.probioticchart.ca/
	<i>Клинические Рекомендации по Пробиотическим Пищевым Добавкам, Доступным в США</i>	http://usprobioticguide.com/

2.2 Продукты: дозы и качество

Качество пробиотических продуктов зависит от заинтересованного производителя. Так как большинство продуктов производится не по фармацевтическим стандартам, регулирующие органы власти могут пропустить соответствие этим стандартам качества. Это особенно важно для качества пробиотиков, которое включает в себя поддержание жизнеспособности (которая подтверждается колониеобразующимися единицами, КОЕ) до истечения срока годности продукта, и использование современной номенклатуры для идентификации типа, вида и штамма всех организмов, имеющихся в продукте.

Доза, необходимая для пробиотика, сильно варьирует в зависимости от штамма и продукта. Хотя многие безрецептурные средства содержат 1–10 миллиардов КОЕ/доза, некоторые продукты доказали свою эффективность при более низкой дозировке, в то время как другие требуют значительно более высокую. Определить общую дозировку, необходимую для пробиотиков, невозможно; она должна основываться на результатах исследования на человеке, показавших наличие положительных эффектов на состояние здоровья.

Поскольку пробиотики – живые организмы, они склонны к умиранию во время периода хранения продукта. Ответственные изготовители добиваются того, чтобы жизнеспособность сохранялась до конца срока годности, указанного на этикетке. Спороформирующие пробиотические штаммы, хотя и изучены хуже по сравнению с другими, имеют преимущество в лучшей резистентности к стрессу окружающей среды в течение своего срока годности. В некоторых случаях пробиотические продукты, поступающие на рынок, не соответствуют заявленным на этикетке количеству, типам и жизнеспособности микробов, присутствующих в них.

Внимание: Возможно, необходимо требовать специфицированный диапазон допустимых колониеобразующих единиц для минимизации риска токсичности, а также потери эффективности в период между производством и окончанием срока годности продукта [3,4].

2.3 Безопасность продукта

Большинство пробиотиков, используемых сегодня, происходят либо из ферментированных пищевых продуктов, либо из микробов, колонизирующих в здоровом человеке, и применяются в производстве в течение десятилетий. За счет того, что лактобактерии преобладают в ферментированной пище, являются естественными колонистами в человеческом теле, и с ними связан незначительный уровень инфекции, эксперты в данной области считают их патогенный потенциал достаточно низким. Таким же уровнем безопасности обладают штаммы *Bifidobacterium*. Большинство продуктов рассчитано на здоровую популяцию, поэтому их оптимальное применение лицами со скомпрометированной иммунной функцией или имеющимся серьезным заболеванием должно быть ограничено штаммами и показаниями с доказанной эффективностью, как описывается в разделе 4. Микробиологические стандарты качества должны учитывать потребности пациентов в группах риска, что показано в обзоре by Sanders et al. [4]. Тестирование или применение недавно изолированных пробиотиков допустимо только после одобрения независимым этическим комитетом. Традиционные молочнокислые бактерии, издавна связанные с ферментацией пищи, в целом считаются безопасными для орального применения, как составная часть пищевого продукта или добавка для в целом здоровой популяции в общепринятых дозировках .

3 Клиническое применение

Нынешние взгляды на клиническое применение различных пробиотиков или пребиотиков в гастроэнтерологии обобщены ниже. Специфические рекомендации для различных показаний основаны на уровнях доказательности (Таблица 7) и сведены в Таблицах 8 и 9.

3.1 Профилактика колоректального рака

- Хотя считается, что диета играет свою роль в развитии колоректального рака (КРР), а пробиотики и пребиотики показали улучшение биомаркеров, связанных с КРР,

существуют только ограниченные данные по исследованиям на человеке с какой-либо эффективностью пробиотиков или пребиотиков в профилактике КРР.

3.2 Лечение и профилактика диареи

3.2.1 Лечение острой диареи

- Некоторые пробиотические штаммы эффективны для уменьшения тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей. Оральное применение уменьшает длительность течения острой диарейной болезни у детей приблизительно на 1 день. Было опубликовано несколько мета-анализов контролируемых клинических исследований, тестирующих другие пробиотические штаммы, показавшие постоянные результаты, которые позволяют предположить, что пробиотики вероятнее всего безопасны и эффективны при острой диарее. Тем не менее, механизмы действия могут быть штамм-специфичны.

3.2.2 Профилактика острой диареи

- Существуют доказательства, что определенные пробиотики могут быть эффективны в некоторых специфических обстоятельствах для профилактики взрослой и детской диареи.

3.2.3 Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи

- Существуют серьезные доказательства того, что пробиотики эффективны для профилактики диареи у взрослых и детей, получающих терапию антибиотиками.

3.2.4 Профилактика диареи, вызванной *Clostridium difficile*

- В мета-анализе 2016 г. [5] было сделано заключение, что пробиотики могут уменьшить риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи у пациентов, получающих антибиотики. Тем не менее, авторы предупреждают, что необходимы дополнительные исследования для определения наилучшей дозы и штамма.

3.2.5 Профилактика радиационной диареи

- Кишечная микробиота может играть важную роль при радиационной диарее, усиливая барьерную функцию желудочно-кишечного тракта, улучшая врожденный иммунитет и стимулируя механизмы восстановления. В мета-анализе 2013 г. [6] сделано заключение, что пробиотики могут быть эффективны в профилактике и, возможно, лечении радиационной диареи.

3.3 Эрадикация *Helicobacter pylori*

- В Консенсусном Сообщении 2016 г. Маастрихт V/Флоренция по ведению инфекции *H. pylori* сделано заключение, что пробиотики и пребиотики показали многообещающие результаты в уменьшении побочных эффектов лечения инфекции *H. pylori*. Тем не менее, качество доказательств и степень рекомендаций были низкими. В мета-анализе рандомизированных исследований 2014 г. [7] было высказано предположение, что добавка определенных пробиотиков к антибиотическим режимам лечения инфекции *H. pylori* также может быть эффективной в отношении повышения скорости эрадикации, и может рассматриваться для назначения пациентам при неудаче эрадикационной терапии.

Не существует доказательств, подтверждающих концепцию эффективности мононазначения пробиотика без сопутствующей антибиотикотерапии.

3.4 Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии

- Такие пробиотики как лактулоза повсеместно используются для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии. Доказательства для средства с одним пробиотиком позволяют предположить, что оно может вызывать обратное развитие минимальной печеночной энцефалопатии.

3.5 Иммунный ответ

- Существуют предполагаемые доказательства того, что некоторые пробиотические штаммы и пребиотик олигофруктоза эффективны для улучшения иммунного ответа. Доказательства усиления иммунного ответа были получены в исследованиях, направленных на профилактику острой инфекционной болезни (внутрибольничная диарея у детей, эпизоды гриппа зимой) и в исследованиях, изучавших ответ антител на введение вакцин.

3.6 Воспалительная болезнь кишечника (ВБК)

3.6.1 Поучит

- Существуют убедительные доказательства эффективности некоторых пробиотиков в профилактике первичной атаки поучита и профилактике его рецидивирования после возникновения ремиссии на фоне антибиотикотерапии. Пробиотики могут быть рекомендованы пациентам с умеренной тяжестью поучита, или в виде поддерживающей терапии в период ремиссии.

3.6.2 Язвенный колит

- Было показано, что определенные пробиотики безопасны и эффективны в качестве стандартной терапии для достижения более высокой степени ответа и уровня ремиссии при легкой степени и умеренной активности язвенного колита, как во взрослой, так и в педиатрической популяциях.

3.6.3 Болезнь Крона

- Исследования действия пробиотиков при болезни Крона показали, что нет доказательств, позволяющих предположить их эффективность в поддержании ремиссии при данном заболевании.

3.7 Синдром раздраженного кишечника (СРК)

- Уменьшение абдоминального метеоризма и вздутия в результате применения пробиотиков – это неизменный результат, указанный в опубликованных исследованиях; некоторые штаммы могут уменьшать боль и обеспечивать общее улучшение самочувствия. Данные литературы позволяют предположить, что определенные пробиотики могут уменьшать симптоматику и улучшать качество жизни пациентов с функциональной абдоминальной болью.

3.8 Колика

- Некоторые пробиотические штаммы доказали свою эффективность в уменьшении времени плача у новорожденных на грудном вскармливании при развитии колики.

3.9 Нарушение всасываемости лактозы

- *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus* улучшают всасываемость лактозы и уменьшают симптомы, связанные с ее непереносимостью. Это было подтверждено во многих контролируемых исследованиях лиц, употреблявших йогурт с живой культурой.

3.10 Некротический энтероколит

- Пробиотические добавки снижают риск развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных. Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований также показали снижение риска смерти в группах, пролеченных пробиотиками, хотя не все исследуемые пробиотические средства оказались эффективными. Количество пациентов, которых необходимо пролечить пробиотиками для предотвращения одной смерти от всех причин составляет 20.

3.11 Неалкогольная жировая болезнь печени

- Эффективность определенных пробиотиков как варианта лечения для уменьшения признаков стеатогепатита была доказана во многих рандомизированных исследованиях у взрослых и детей. Пробиотики вызвали улучшение исхода заболевания по шкале гомеостатической модели оценки (НОМА), снижали уровни в крови холестерина, тумор-некротизирующего фактора- α (TNF- α) и печеночных ферментов — аланин аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат аминотрансферазы (АСТ). Для подтверждения долговременной эффективности необходимо проведение дальнейших исследований.

3.12 Профилактика системных инфекций

- В настоящее время недостаточно доказательств, поддерживающих применение пробиотиков и синбиотиков у взрослых пациентов в критических состояниях в отделениях интенсивной терапии.

Хотя это и выходит за рамки данных практических рекомендаций, читателю может быть интересно обратить внимание на то, что пробиотики и пребиотики показали свое влияние на некоторые клинические исходы заболеваний, не входящих в спектр гастроэнтерологических интересов. Появляющиеся доказательства позволяют предположить, что кишечная микробиота может влиять на несколько негастроэнтерологических состояний, таким образом устанавливая связь между этими состояниями и желудочно-кишечным трактом. Многочисленные исследования показали, что пробиотики могут уменьшать явления бактериального вагиноза, предотвращать развитие атопического дерматита у новорожденных, редуцировать количество оральных патогенов и уменьшать кариес зубов, снижать частоту и длительность распространенных инфекций верхних дыхательных путей. Выраженный эффект пробиотиков в профилактике аллергической болезни в перинатальном периоде привел к разработке рекомендаций Всемирной Аллергологической Организации по применению пробиотиков во время беременности, грудного вскармливания и отъема от груди в семьях с высоким риском развития аллергической болезни. Пробиотики и

пребиотики также исследовались как средство профилактики некоторых проявлений метаболического синдрома, включая избыточный вес, диабет 2 типа и дислипидемию.

4 Обзор доказательств эффективности пробиотиков и пребиотиков при взрослых и педиатрических состояниях — глобальная картина

Таблицы 8 и 9 обобщают желудочно-кишечные состояния, при которых имеются полученные минимум в одном клиническом исследовании с хорошим дизайном доказательства эффективности орального применения специфического пробиотического штамма или пребиотика. Целью этих таблиц является информирование читателя о существовании исследований, подтверждающих эффективность и безопасность перечисленных продуктов, в то время как некоторые другие продукты, присутствующие на рынке, протестированы не были.

Список может быть неполным, поскольку публикация новых исследований продолжается. Уровень доказательности между различными показаниями к применению может варьировать. Указанные дозы использовались в рандомизированных контролируемых исследованиях. Порядок расположения продуктов в списках случаен.

Не существует доказательств, полученных в сравнительных исследованиях, позволяющих расположить продукты по уровню их эффективности. Таблицы не предоставляют степени рекомендаций, а только уровни доказательности в соответствии с критериями Оксфордского Центра Медицины, Основанной на Доказательствах (Таблица 7). Также представлены рекомендации медицинских ассоциаций.

Таблица 7 Уровни доказательности Оксфордского Центра Медицины, Основанной на Доказательствах для эффективности лечения относительно вопроса «Помогло ли это лечение?»

Уровень доказательности	Тип исследования
1*	Системный обзор рандомизированных исследований или исследований «n-of-1»
2*	Рандомизированное исследование или обсервационное исследование с выраженным эффектом
3*	Нерандомизированное контролируемое когортное исследование/динамическое наблюдение †
4*	Серии случаев, исследования «случай-контроль», или исторически контролируемые исследования †
5	Обоснование механизма действия

Источник: “2011 Levels of Evidence,” Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

* Уровень может быть снижен на основании качества исследования, неточности, непрямолинейности — критерии PICO (исследуемая популяция, метод лечения, сравнение и исход) не соответствуют PICO вопроса; из-за несоответствия между исследованиями; или из-за того, что абсолютный показатель эффекта слишком мал. Уровень может быть повышен, если имеется больший или очень большой показатель эффекта.

† Как всегда, системный обзор в основном лучше, чем индивидуальное исследование.

Таблица 8 Основанные на доказательствах показания для применения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в гастроэнтерологии у взрослых. *
Уровни доказательности Оксфордского Центра Медицины, Основанной на Доказательствах (см. Таблицу 7)

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
Диарея					
Лечение острой диареи у взрослых	<i>Lactobacillus paracasei</i> В 21060 или <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ КОЕ, дважды в день	3	[8]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5 x 10 ⁹ КОЕ/капсула 250 мг дважды в день	2	[9,10]	–
Антибиотико-ассоциированная диарея	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , и <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ КОЕ ежедневно	1	[11]	Профилактика ААД в различных клинических условиях (амбулаторные и стационарные пациенты)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ КОЕ ежедневно	1	[11]	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ КОЕ/капсула дважды в день	1	[11]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 x 10 ⁹ КОЕ/капсула 250 мг дважды в день	1	[11,12]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 x 10 ⁸ КОЕ дважды в день	3	[13]	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04	1.70 ¹⁰ КОЕ	2	[14]	
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 и W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71 и <i>L. salivarius</i> W24)	10 ⁹ КОЕ/г (5 г дважды в день)	2	[15]	–	

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
Профилактика <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи (или профилактика рецидива)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ КОЕ ежедневно 4–10 × 10 ¹⁰ КОЕ ежедневно	2	[16]	–
	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114 и <i>L. bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ дважды в день	2	[17]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ КОЕ/капсула 250 мг дважды в день	3	[17]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ КОЕ один раз в день	3	[18]	Уменьшение количества <i>Clostridium difficile</i> в фекалиях у здоровых пожилых пациентов без диареи
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (штаммы Cultech)	2 × 10 ¹⁰ КОЕ, один раз в день	3	[19]	–
	Олигофруктоза	4 г, три раза в день	3	[20]	–
<i>Helicobacter pylori</i> (HP)					
Сопутствующая терапия при эрадикации HP	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ дважды в день	2	[7]	Уменьшение побочных эффектов при терапии первой линии
	<i>Bifidobacterium animalis</i> подвид <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ живые бактерии дважды в день	2	[21]	Уменьшение побочных эффектов терапии
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , КОЕ три раза в день	2	[22]	Уменьшение побочных эффектов при терапии второй линии левофлоксацином

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
	Смесь <i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>L. bulgaricus</i> и <i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i> и галакто-олигосахаридов	5 × 10 ⁸ + 1 × 10 ⁹ , живые клетки дважды в день	2	[23]	Улучшает согласие пациентов при последовательной терапии
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 ⁶ , 2.5 × 10 ⁶ , 5 × 10 ³	3	[24]	Улучшает уровень эрадикации при терапии первой линии
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ КОЕ/капсула 250 мг, дважды в день	1	[7]	Уменьшение побочных эффектов терапии
	Кефир	250 mL дважды в день	3	[25]	
	<i>Bacillus clausii</i> (штаммы Enterogermina)	2 × 10 ⁹ споры, три раза в день	2	[26]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и <i>L. reuteri</i> ATCC 6475,	1 × 10 ⁸ КОЕ штамма, дважды в день	2	[27,28]	–
Болезни печени					
Печеночная энцефалопатия	Невсасываемые дисахариды (лактолоза)	45–90 г/ежедневно	1	[29]	–
	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	1 × 10 ⁸ КОЕ три раза в день	2	[30]	Первичная профилактика ПЭ

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	1 × 10 ⁸ КОЕ три раза в день	2	[31,32]	Вторичная профилактика ПЭ
	Йогурт с <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobacteria и <i>L. casei</i>	12 унций (360 мл) ежедневно	2	[33]	Улучшение при минимальной ПЭ
НАЖБП	Йогурт (с <i>Lactobacillus bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>) обогащенный <i>L. acidophilus</i> La5 и <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 г ежедневно	3	[34]	Улучшение уровня трансаминаз
	Смесь <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> и <i>L. bulgaricus</i> + фрукто-олигосахариды	Минимум 10 ⁷ КОЕ дважды в день	3	[35,36]	Улучшение уровня трансаминаз, также улучшение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и показателей транзиторной эластрографии
НАСГ	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	Таблетка 500 миллионов, один раз в день	3	[37]	Улучшение уровня трансаминаз
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5,000 миллионов живых бактерий один раз в день	2	[38]	Улучшение уровня трансаминаз и показателей по шкале гистологической активности НАСГ
СРК					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ КОЕ один раз в день	3	[39]	Улучшение общих симптомов СРК и качества жизни

ВЗРОСЛЫЕ Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 миллиардов КОЕ один раз в день	2	[40,41]	Уменьшение тяжести абдоминальной боли
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 ⁷ КОЕ три раза в день	2	[41]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 и <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 миллиардов бактерий	2	[42]	Улучшение шкалы СРК, в основном за счет боли и деятельности кишечника
	<i>Bacillus coagulans</i> и фрукто- олигосахариды	15 × 10 ⁷ , три раза в день	2	[43]	Уменьшение боли, запоров
	<i>Lactobacillus animalis</i> подвид <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> подвид <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 миллиарда КОЕ, дважды в день	3	[44]	Уменьшение абдоминальной боли и метеоризма
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ КОЕ/capsule of 250 mg дважды в день	2	[45]	Улучшение по Шкале Качества жизни
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ КОЕ, один раз в день	2	[46,47]	Субъективное уменьшение общих симптомов СРК
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 в ферментированном молоке (с <i>Streptococcus thermophilus</i> и <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ КОЕ, дважды в день	2	[48,49]	Улучшение по Шкале Качества Жизни, Связанного со Здоровьем при СРК с преобладанием запоров
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ КОЕ, один раз в день	3	[41,50]	–

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> подвид <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> подвид <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ КОЕ, один раз в день	2	[41,51]	–
	Короткоцепочечные фрукто-олигосахариды	5 г/ежедневно	3	[52]	–
	Галакто-олигосахариды	3.5 г/ежедневно	2	[53]	–
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ КОЕ, один раз в день	3	[54]	–
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ КОЕ/капсула, один раз в день	3	[55]	–
Функциональный запор					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (КСТС 12199ВР), <i>B. lactis</i> (КСТС 11904ВР), <i>B. longum</i> (КСТС 12200ВР), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (КСТС 11906ВР), <i>L. rhamnosus</i> (КСТС 12202ВР) и <i>Streptococcus thermophilus</i> (КСТС 11870ВР)	2.5 × 10 ⁸ живых клеток один раз в день	3	[56]	Улучшение у пожилых людей, в популяции в домах престарелых
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ КОЕ дважды в день	3	[57]	Увеличение числа дефекаций в неделю
	Лактулоза	20–40 г/сут	2	[58]	–
	Олигофруктоза	20 г/сут	3	[59]	–

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
	Фрукто-олигосахарид (ФОС) и <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) и <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 г (ФОС) + 10 ⁸ –10 ⁹ КОЕ один раз в день	3	[60]	–
Неосложненная симптоматическая дивертикулярная болезнь					
	<i>Lactobacillus casei</i> подвид DG	24 миллиарда живых лиофилизированных бактерий ежедневно	2	[61]	Улучшение симптоматики при неосложненной дивертикулярной болезни
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5 × 10 ⁹ КОЕ ежедневно	3	[62]	Улучшение симптоматики при неосложненной дивертикулярной болезни
Послеоперационный сепсис у отдельных пациентов после желудочно-кишечной хирургии					
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> и <i>Bifidobacterium longum</i> 88	2.6 × 10 ¹⁴ КОЕ ежедневно	1	[63]	–
Повреждения тонкого кишечника, вызванные НПВП					
	<i>Lactobacillus casei</i> штамм Shirota	45 × 10 ⁸ to 63 × 10 ⁹ КОЕ, один раз день	3	[64]	Снижение частоты и тяжести повреждений тонкого кишечника при приеме малых доз аспирина
ВБК—пouchitis					
Лечение активного pouchitis	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	900 миллиардов бактерий ежедневно	2	[65]	–

ВЗРОСЛЫЕ					
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
Поддержание клинической ремиссии	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	1800 миллиардов бактерий ежедневно	1	[66]	–
ВБК—язвенный колит					
Индукция ремиссии	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	1800 миллиардов бактерий два раза в день	3	[67]	–
Поддержание клинической ремиссии	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ живых бактерий два раза в день	2	[68,69]	–
Симптомы, ассоциированные со снижением всасываемости лактозы					
	Йогурт с живыми культурами <i>Lactobacillus delbrueckii</i> подвид <i>bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	Минимум 10 ⁸ КОЕ каждого штамма на грамм продукта	1	[70]	–
Здоровая популяция—уменьшение частоты твердого или комковатого стула					
	<i>Lactobacillus casei</i> штамм Shirota	6.5 × 10 ⁹ в ферментированном молоке, один раз в день	3	[71]	–

ААД, антибиотико-ассоциированная диарея; КОЕ, колониеобразующая единицы (ы); ПЭ, печеночная энцефалопатия; ВБК, воспалительная болезнь кишечника; СРК, синдром раздраженного кишечника; НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ, неалкогольный стеатогепатит; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 9 Основанные на доказательствах показания для применения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в гастроэнтерологии у детей. * Уровни доказательности Оксфордского Центра Медицины, Основанной на Доказательствах (см. Таблицу 7)

Дети	Пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
Лечение острого гастроэнтерита	LGG	$\geq 10^{10}$ КОЕ/день (обычно 5–7 дней)	1	[72,73]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250–750 мг/день (обычно 5–7 дней)	1	[72,74]	Рекомендации ESPGHAN/ESPID 2014 г.; Рабочая Группа по Пробиотикам ESPGHAN. Мета-анализ РКИ
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10^8 до 4×10^8 КОЕ (обычно 5–7 дней)	2	[72,73,75,76]	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	[72]	ESPGHAN/ESPID: не достаточно доказательств для рекомендаций (методологические вопросы)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10×10^9 КОЕ	3	[72,77]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3×10^9 КОЕ, 5 дней	3	[72,78]	ESPGHAN/ESPID: не достаточно доказательств для рекомендаций (нет спецификации штамма)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Bifidobacterium infantis</i>	3×10^9 КОЕ каждого организма 4 дня	3	[72,79]	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2×10^{10} КОЕ дважды в день, 5 дней) — эффект только при ротавирусной диарее	2	[72,80]	
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 и <i>L. rhamnosus</i> R0011		2	[72,81]	ESPGHAN/ESPID: не достаточно доказательств для рекомендаций (доступно только одно РКИ)
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (штаммы	10^9 КОЕ, 10^9 КОЕ, 10^9 КОЕ и 5×10^8 КОЕ	2	[72,82]		

Дети Нарушение, действие	Пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказате льности*	Ссылки	Комментарии
	LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 и LMG-P 17500)				
	<i>Bacillus mesentericus</i> и <i>Clostridium butyricum</i> и <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1 × 10 ⁷ КОЕ) и <i>Clostridium butyricum</i> (2.0 × 10 ⁷ КОЕ) и <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17 × 10 ⁸ КОЕ)	3	[72,83]	
	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .		3	[72,84]	ESPGHAN/ESPID: не достаточно доказательств для рекомендаций (доступно только одно РКИ и нет спецификации штамма)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>L. rhamnosus</i> и <i>Bifidobacterium longum</i> и <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи	LGG	1–2 × 10 ¹⁰ КОЕ	1	[86,87]	Рабочая Группа по Пробиотикам ESPGHAN
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Профилактика внутрибольничной диареи	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, twice daily	1	[12]	Мета-анализ РКИ
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Инфекции у детей, посещающих детские сады	LGG		1	[89–91]	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ КОЕ/день 3 месяца	2	[92,93]	

Дети Нарушение, действие	Пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказате льности*	Ссылки	Комментарии
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ, один раз в день	2	[94–96]	–
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ, один раз в день	2	[97]	–
Экзема (профилактика)	(Пробиотики) В настоящий момент еще нет четких указаний, касающихся применения конкретного пробиотика(ов).			[98,99]	WAO предлагает использование пробиотиков в популяциях высокого риска для снижения риска развития экземы
Некротический энтероколит (профилактика)	(Пробиотики) Нет четких указаний от научных обществ, касающихся рекомендаций применения конкретного пробиотика(ов). <u>НЕ</u> эффективны следующие штаммы: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12			[100,101]	Снижение риска развития НЭК и смертности у новорожденных с весом при рождении < 1500 г
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2	[102]	–
Инфекция <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 мг (в двух дозах, 2–4 недели)	2	[103]	Уменьшение риска побочных эффектов и повышение скорости эрадикации
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке	10 ¹⁰ КОЕ ежедневно, 14 дней	2	[104]	–
Колика новорожденных — ведение	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ, один раз в день, 21 день	1	[105–110]	Уменьшение времени плача (документировано в основном у новорожденных на грудном вскармливании). Мета-анализ РКИ

Дети					
Нарушение, действие	Пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
Колика новорожденных — профилактика	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ, один раз в день, до возраста 3 месяцев	1	[111]	–
Функциональные гастроэнтерологические расстройства, связанные с абдоминальной болью	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, дважды в день	1	[112]	Мета-анализ РКИ
	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	1 пакетик (один раз в день для детей 4–11 лет; два раза в день для 12–18 лет)	3	[113]	–
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ/день 4 недели	1	[114,115]	–
Индукция ремиссии при язвенном колите	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2	[116,117]	ESPGHAN/ECCO: Ограниченные доказательства, позволяющие предположить, что пробиотики, добавленные к стандартной терапии, могут вызывать умеренный эффект
	Смесь, содержащая штаммы <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	4 to 9 × 10 ¹¹ КОЕ, дважды в день	2	[118,119]	–

ААД, антибиотико-ассоциированная диарея; КОЕ, колониеобразующая единица(цы) ECCO, Европейская Организация Болезни Крона и Колита; ESPGHAN, Европейское Общество Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания; ESPID, Европейское Общество Педиатрических Инфекционных Болезней; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG; НЭК, некротический энтероколит; РКИ, рандомизированные клинические исследования.

5 Ссылки

5.1 Общие ссылки

- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611–22.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD007401. doi: 10.1002/14651858.CD007401.pub3. PubMed PMID: 23963712.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:303–10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use — 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4. PubMed PMID: 26695080.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. PubMed PMID: 23728658.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, 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 probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PubMed PMID: 24912386.
- Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–86. doi: 10.1111/apt.12460. Epub 2013 Aug 27. PubMed PMID: 23981066; PubMed Central PMCID: PMC3925990.
- Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y. PubMed PMID: 27448618.
- Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41. doi: 10.1038/nbt.2942. Epub 2014 Jul 6. PubMed PMID: 24997786.
- Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–12. doi: 10.1159/000441274. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26624488.
- Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S28–32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347. PubMed PMID: 26447961.
- Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207–22. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009. PubMed PMID: 21333908.

- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PubMed PMID: 20920376.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:680–6.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692; PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
- Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3. PubMed PMID: 26593456; PubMed Central PMCID: PMC4917283.
- Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2562. doi: 10.1097/MD.0000000000002562. PubMed PMID: 26937896; PubMed Central PMCID: PMC4778993.

5.2 Ссылки в тексте

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, 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 probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401–12.
- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1(3):164–85.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2016 Dec;56(6):680–6.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016 Feb 22;9:27–37.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Jun;32(3):353–60.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030.
- Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44 Suppl 1:S35–41.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
- Höchter W, Hagenhoff G. (*Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment.). *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–192.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959–69.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793–801.
- Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):785–9.

14. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458–63.
15. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):178–89.
16. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786-792.
17. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.
18. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age Dordr Neth*. 2012 Feb;34(1):133–43.
19. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol*. 2004 Mar;7(1):59–62.
20. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 May;3(5):442–8.
21. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e685.
22. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381.
23. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012 Aug;17(4):254–63.
24. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 21;18(43):6302–7.
25. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food*. 2011 Apr;14(4):344–7.
26. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):155–68.
27. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;48(5):407–13.
28. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014 Jan;7(1):4–13.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;5:CD003044.
30. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Jun;12(6):1003–1008.e1.

31. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1043–50.
32. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Dec;39(6):674–82.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):662–71.
34. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014 Dec;97(12):7386–93.
35. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):535–42.
36. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(5):531–7.
37. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090–5.
38. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545–53.
39. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1123–32.
40. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012–8.
41. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562.
42. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):51–62.
43. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):156–63.
44. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):466–70.
45. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Sep;45(8):679–83.
46. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1581–90.
47. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010 Mar;59(3):325–32.

48. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):475–86.
49. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(1):104–14.
50. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008 Oct;53(10):2714–8.
51. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):48–57.
52. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008 Feb;99(2):311–8.
53. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar 1;29(5):508–18.
54. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009 Dec;31(10):655–9.
55. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 14;20(26):8709–16.
56. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2015 Jul;38(7):1345–50.
57. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2014 Dec;23(4):387–91.
58. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr.* 2002 Nov;41 Suppl 1:117-25.
59. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr.* 2002 May;87 Suppl 2:S163-168.
60. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2013 Feb;32(1):27–33.
61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):741–51.
62. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MCD, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 7;18(41):5918–24.
63. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2016 Jun;20(6):1123–31.
64. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7):894–905.

65. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2075-2082; discussion 2082-2084.
66. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
67. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1539-46.
68. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1617-23.
69. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 21;354(9179):635-9.
70. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010 Oct 1;8(10):n/a-n/a.
71. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*. 2011 Jun;62(4):423-30.
72. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531-9.
73. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):467-76.
74. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):960-1.
75. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(10):1025-34.
76. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):285-93.
77. Rafeey M, Ostadrahimi A, Boniadi M, Ghorashi Z, Alizadeh M, Hadafey V. *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with Acute Diarrhea: A Clinical Trial. *Res J Med Sci*. 2008;2(1):13-8.
78. Klanifar H, Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T, Sistani A. Probiotics in the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children | Kianifar | Iranian Journal of Medical Sciences. *Iran J Med Sci*. 2009;34(3):204-207.
79. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2001 Oct;42(5):301-5.
80. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):247-53.
81. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *Nutr Aliments Fonct Aliments Santé*. 2005;(3):25-8.

82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007 Aug 18;335(7615):340.
83. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S, et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jan;48(1):37–42.
84. Dubey AP, 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 Sep;42 Suppl 3 Pt 1:S126-129.
85. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis*. 2010 Aug 25;10:253.
86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(10):1149–57.
87. Szajewska H, Canani RB, 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 Mar;62(3):495–506.
88. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl*. 1994 Oct 15;344(8929):1046–9.
89. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013 Apr;50(4):377–81.
90. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001 Jun 2;322(7298):1327.
91. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010 Jun;29(3):312–6.
92. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1155-1164.
93. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, et al. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014 Mar 1;peds.2013-0652.
94. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):669–77.
95. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000 Nov;54(9):568–71.
96. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract*. 1999 May;53(3):179–84.
97. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun;139(6):919–26.

98. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
99. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct;136(4):952–61.
100. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;(4):CD005496.
101. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2014 Dec;100(6):1508–19.
102. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Aug;40(6):783–94.
103. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(12):1237–45.
104. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Sep;39(8):692–8.
105. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):257–62.
106. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e526-533.
107. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 2015 Jan;166(1):74–8.
108. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015 Jun;107(6):1547–53.
109. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014 Apr 1;348:g2107.
110. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1327–37.
111. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014 Mar;168(3):228–33.
112. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun 1;33(12):1302–10.
113. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):24–30.
114. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016 Jul;174:160–164.e1.

115. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014 Oct;50(10):E68-71.
116. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol*. 2008 Sep;46(9):874-5.
117. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340-61.
118. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):760-8.
119. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):437-43.