

Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков»

А.В.Горелов, И.Н.Захарова, А.И.Хавкин, Л.И.Кафарская, Д.В.Усенко,
С.В.Бельмер, Е.А.Корниенко, В.Ф.Приворотский, В.В.Краснов, Е.Г.Кондюрина,
В.Н.Панфилова, Н.Х.Тхакушинова, А.Н.Плаксына, О.А.Рычкова, Д.В.Печкуров,
А.А.Нижевич, Р.А.Файзуллина, Е.А.Яблокова

Появление новых высокотехнологичных микробиологических методов исследования значительно изменили представления о микробиоме человека.

Целью заседания Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков» явилось определение современных положений о возможных способах исследования кишечного микробиома, возможностях коррекции дисбиоза, применении *Saccharomyces Boulardii CNCM I-745* для коррекции нарушений микробиома в разных клинических ситуациях.

Микробиота толстого кишечника представлена более 1000 видов 7 разных фил домена Bacteriae, у одного индивидуума выявляется до 160 численно преобладающих видов. Критерии микробиологической «нормы» для микробиома кишечника окончательно не установлены. Для исследования микробиома используется комплекс методов, объединяющих культуральные и молекулярно-генетические методы, дополняющих друг друга. В настоящее время ни один из методов не является широкодоступным в клинической практике. Для изучения функционального состояния кишечной микробиоты наиболее доступным является дыхательный тест.

На настоящее время клинических маркеров дисбиоза не существуют, а лабораторные маркеры дисбиоза требуют разработки. Существует незначительный спектр заболеваний с такими маркерами: острые кишечные инфекции, антибиотик-ассоциированная *C. difficile*-диарея, ВЗК, СРК.

Пробиотики могут обеспечивать восстановление кишечной микробиоты. Доказана эффективность и безопасность применения с этой целью *S. boulardii CNCM I-745*. В случае острой кишечной инфекции, антибиотик-ассоциированной диареи, последствий эрадикации НР-инфекции исследования обладают высоким уровнем доказательности, также перспективно назначение *Sb CNCM I-745* при синдроме раздраженной кишки и воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

Для цитирования: Горелов А.В., Захарова И.Н., Хавкин А.И., Кафарская Л.И., Усенко Д.В., Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф., Краснов В.В., Кондюрина Е.Г., Панфилова В.Н., Тхакушинова Н.Х., Плаксына А.Н., Рычкова О.А., Печкуров Д.В., Нижевич А.А., Файзуллина Р.А., Яблокова Е.А. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 213–221. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221

Resolution of the Council of Experts “Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics”

A.V.Gorelov, I.N.Zakharova, A.I.Khavkin, L.I.Kafarskaya, D.V.Usenko,
S.V.Belmer, E.A.Kornienko, V.F.Privorotsky, V.V.Krasnov, E.G.Kondyurina,
V.N.Panfilova, N.Kh.Tkhakushinova, A.N.Plaksina, O.A.Rychkova, D.V.Pechkurov,
A.A.Nizhevich, R.A.Fayzullina, E.A.Yablokova

The appearance of new high-tech microbiological research methods has significantly changed the understanding of the human microbiome.

The purpose of the meeting of the Council of Experts "Dysbiosis. The immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics" was the definition of modern positions about possible methods of studying the intestinal microbiome, the possibilities of correcting dysbiosis, the use of *Saccharomyces Boulardii CNCM I-745* to correct microbiome disorders in various clinical situations.

The microbiota of the large intestine is represented by more than 1000 species of 7 different phyla of the Bacteriae domain, up to 160 numerically prevailing species are detected in one individual. The criteria of the microbiological "norm" for the intestinal microbiome have not been definitively established. To study the microbiome, a set of methods is used that combine cultural and molecular genetic methods that complement each other. Currently, none of the methods is widely available in clinical practice. To study the functional state of the intestinal microbiota, the most accessible is breath testing.

Currently, there are no clinical markers of dysbiosis, and laboratory markers of dysbiosis require modification. There is an insignificant spectrum of diseases with such markers: acute intestinal infections, antibiotic-associated *C. difficile*-diarrhea, IBD, IBS.

Probiotics can provide restoration of the intestinal microbiota. The effectiveness and safety of the use of *S. boulardii* CNCM I-745 for this purpose has been proven. In the case of acute intestinal infection, antibiotic-associated diarrhea, and the consequences of HP infection eradication, studies have a high level of evidence, and the use of *Sb CNCM I-745* for treating IBS and IBD in children is promising.

For citation: Gorelov A.V., Zakharova I.N., Khavkin A.I., Kafarskaya L.I., Usenko D.V., Belmer S.V., Kornienko E.A., Privorotsky V.F., Krasnov V.V., Kondyurina E.G., Panfilova V.N., Tkachukshinova N.Kh., Plaksina A.N., Rychkova O.A., Pechkurov D.V., Nizhevich A.A., Fayzullina R.A., Yablokova E.A. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics". *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(1): 213–221. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221

Резолюция Совета экспертов от 19 февраля 2022 г.

Целью заседания экспертного совета явилось определение современных положений о возможных способах исследования кишечного микробиома, возможностей коррекции дисбиоза, применение *Saccharomyces Boulardii* CNCM I-745 (*Sb CNCM I-745*) для коррекции нарушений микробиома в разных клинических ситуациях.

Совет экспертов стартовал с серии докладов от ведущих специалистов-гастроэнтерологов, инфекционистов и микробиологов в вопросах изучения микробиома.

Д.м.н., профессор Кафарская Л.И. в докладе «Базовые вопросы исследования микробиома, этапы становления. Основные сведения о штамме *Sb CNCM I-745*» рассказала о современных представлениях о составе микробиома, инновационных методах его исследования, характерных изменениях микробиома – дисбиозе – при некоторых заболеваниях с существующими бактериальными маркерами (антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), некротический энтероколит и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)), а также о возможностях коррекции дисбиоза кишечника с помощью пробиотиков, в т.ч. штамма *S. boulardii* CNCM I-745.

Доклад **д.м.н., профессора Хавкина А.И.** «Пищевое поведение и микробиота» посвящен влиянию микробиоты на пищевое поведение человека, во многом определяющее характер питания и здоровье человека. В докладе показаны механизмы влияния микробиоты на вкусоощущение через активность и экспрессию различных вкусовых рецепторов, а также через энтероэндокринные клетки кишечника. Представлены новейшие данные о механизмах нарушения вкуса при SARS-CoV-2-инфекции.

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Горелов А.В. в докладе «Острая диарея как результат дисбиоза. Международные и национальные рекомендации по применению *Sb CNCM I-745* при острой диарее» подчеркнул решающее значение вирусов в структуре острых диарей у детей и привел данные обновленных мета-анализов по эффективности использования моноштаммовых пробиотиков – *Sb CNCM I-745*, LGG, *Lactobacillus reuteri* 17938 – в лечении острых диарей у детей. Благодаря доказанному клиническому эффекту в лечении острой диареи пробиотический штамм *Sb CNCM I-745* попал в множество клинических рекомендаций по лечению острой диареи у детей и взрослых.

Д.м.н., профессор Захарова И.Н. в докладе «Антибиотик-ассоциированный дисбиоз, стратегия защиты микробиома. Международные и национальные рекомендации по применению *Sb CNCM I-745* при ААД» подчеркнула значительный

рост антибиотик-ассоциированных состояний и антимикробной резистентности в связи с чрезмерным использованием антибиотиков во время пандемии COVID-19. Подчеркнуты множественные негативные последствия применения антибиотиков, особое внимание уделено вопросу дисбиоза при ААД, в частности наиболее тяжелой в течении *Clostridium difficile*-инфекции, рациональной терапевтической стратегии приема пробиотиков – высокодоказательного штамма *Sb CNCM I-745* – для профилактики ААД у детей и взрослых.

В лекции «СРК и нарушения микробиоценоза» **д.м.н., профессора Приворотского В.Ф.** показаны особенности нарушения микробиоты при синдроме раздраженного кишечника (СРК) подчеркивалась роль формирования оси «головной мозг – кишечник – микробиота», с возникновением висцеральной гиперчувствительности, приводились особенности и патогенетическая роль микробиома при СРК у детей и взрослых и, соответственно, кишечной микробиоты как терапевтической мишени при СРК.

В докладе «Применение *Sb CNCM I-745* при инфекции *Helicobacter pylori*» **д.м.н., профессора Бельмера С.В.** представлены особенности терапии *H. pylori*-инфекции у детей. Показана недостаточная эффективность существующих схем эрадикации *H. pylori*-инфекции, высокая антимикробная резистентность к антибиотикам первой линии – кларитромицину и метронидазолу, большое число нежелательных явлений при применении эрадикационных схем с наибольшей значимостью по частоте диарей. Доказанная способность пробиотика *Sb CNCM I-745* в профилактике ААД, повышении эффективности схем эрадикации обосновывает включение его в дополнении к существующим схемам, что отражено в отечественных клинических рекомендациях по *H. Pylori*-инфекции.

Д.м.н. профессор Корниенко Е.А. в лекции «ВЗК как отдаленное последствие нарушений микробиома. Возможности длительного применения *Sb CNCM I-745*» рассказала об особенностях дисбиоза при ВЗК у детей: доказана триггерная роль кишечной микробиоты в патогенезе ВЗК, а дисбиоз при ВЗК имеет сложный характерный «рисунок» со снижением мукоз-ассоциированных видов (*Ruminococcus gnavas* и *Ruminococcus torques*), бутират-продуцирующих Firmicutes IV, XIV, XVIII классов, увеличением *Proteobacteriae*. Показана эффективность действия избранных штаммов пробиотиков – VSL #3, *Escherichia coli* Nissle, *Sb CNCM I-745* – в поддержании ремиссии легкого/умеренного язвенного колита и паучита, при болезни Крона в составе комплексной терапии.

Д.м.н. Усенко Д.В. в докладе «Клостридиальная инфекция и проблема антибиотикотерапии в период пандемии

COVID-19. Нарушение микробиома при COVID-19, варианты коррекции и защиты» продемонстрировал повышение заболеваемости *C. difficile*-инфекции в связи с появлением новых высоковирулентных штаммов в стационарах РФ в период пандемии COVID-19. Наблюдаются иммунологические параллели COVID-19 и *C. difficile*-инфекции с гиперпродукцией цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-16, с Th17-ответом, предполагающим тяжелое течение обеих инфекций. Изменение микробиома кишечника при SARS-CoV-2 наблюдается длительно, коррелирует с тяжестью болезни и уровнем SARS-CoV-2 в кале. Пробиотики максимально эффективны в группах высокого риска развития диареи.

Микробиом кишечника человека сегодня

За последние 20 лет развитие высокопроизводительных методов и аналитических инструментов позволило собрать данные о микробиоме и метаболоме кишечника для комплексной оценки влияния микробиоты кишечника на здоровье человека. Человек представляет собой сложный организм, симбиоз эукариотических клеток и различных микроорганизмов (бактерий, архей, грибов, вирусов), оптимальное соотношение и взаимодействие которых во многом определяет здоровье человека [1–3].

Для микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерно высокое количественное и видовое микробное разнообразие и плотный иммунный барьер с нарастающим к толстой кишке градиентом. Микробиота толстого кишечника представлена более чем 1000 видов 7 разных фил домена *Bacteria* [4], у одного индивидуума выявляется до 160 численно преобладающих видов [5].

Все клеточные формы жизни на основании сравнительного анализа последовательности их 16S рРНК разделены на 3 домена (*Bacteria*, *Archaea*, *Eukaria*), 7 основных типов: доминирующие (90% микробиоты толстой кишки у взрослых) – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также *Proteobacteria* (например, *Escherichia*), *Actinobacteria* (например, *Bifidobacterium*), *Spirochaetes*, *Fusobacteri* [1, 6, 7].

У детей первого года в микробиоме кишечника доминирующие позиции принадлежат *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) [1, 8]. На становление микробиоты кишечника у детей раннего возраста принципиально влияют следующие факторы: способ родоразрешения, наличие грудного вскармливания, введение прикорма, созревание иммунной системы под влиянием антигенной стимуляции, использование антибиотиков в любой период жизни ребенка, в том числе матерью во время беременности [8–13].

Активное становление микробиома кишечника происходит в первые 1000 дней жизни ребенка (включая девять месяцев беременности и примерно первые два года жизни), после чего состав его стабилен и, изменяясь под влиянием неблагоприятных факторов, стремится вернуться в состояние равновесия [14].

Из сотен родов микроорганизмов 20 родов встречается более чем у 95% людей, абсолютное большинство из них – облигатные анаэробы. Варибельная часть кишечного микробиома уникальна [1–3].

Критерии микробиологической «нормы» для микробиома кишечника окончательно не установлены. Знания о многих

новых видах микроорганизмов не расширило понимания о их функции, взаимодействии с макроорганизмом и окружающей средой.

Методы исследования микробиома: вчера, сегодня, завтра

Для исследования микробиома используется комплекс методов, объединяющих культуральные и молекулярно-генетические методы.

Культуральный метод: за 150 лет открыто около 650 видов микроорганизмов, метод активно продолжает развиваться. Сложности возникают при культивировании анаэробных микроорганизмов – некоторые (*Bacteroides*) могут быть культивированы в присутствии атмосферного воздуха (создание анаэробных условий только на этапе инкубации), тогда как другие (*Faecalibacterium prausnitzii*) – строгие анаэробы, требующие культивирования в высокотехнологичных анаэробных боксах. Для ряда микроорганизмов (*Saccharibacteria*) невозможно получение чистой культуры, т.к. не разработаны способы их культивирования.

Культуральные методы постоянно совершенствуются, применение физико-химического анализа и появление новых питательных сред позволяет выделить все большее число микроорганизмов. Разрешающая способность метода – 10^2 клеток/г. По параметру количества обнаруживаемых таксонов культуральный метод приближается к метагеномному, но необходимо тестирование большого количества колоний, высокотехнологичное оборудование, разнообразие питательных сред, квалифицированный персонал.

Молекулярно-генетические технологии: масс-спектрометрия (идентификация молекул путем измерения отношения их массы к заряду в ионизированном состоянии). Если в базах данных нет сведений о микроорганизме, необходимо выделение его РНК для проведения 16S-секвенирования по Сенгеру или высокопроизводительного секвенирования [1, 6, 7]. Мишенью секвенирования является высококонсервативный ген 16S рРНК, присутствующий у всех бактерий, но отсутствующий у вирусов, эукариот.

Прогрессивное направление изучения микроорганизмов – метагеномика: наука, изучающая совокупность всего генетического материала из биологического материала или окружающей среды с учетом некультивируемых и культивируемых микроорганизмов [1, 7].

С помощью молекулярных методов можно охарактеризовать доминирующие группы бактерий не ниже 10^5 клеток/г, тогда как культуральные методы позволяют исследовать и минорные группы.

Водородный дыхательный тест позволяет с помощью газовой хроматографии измерять выдыхаемый водород и метан [15]. Анаэробы толстой кишки в норме и тонкой кишки при патологических состояниях выделяют водород при ферментации нерастворимой клетчатки, который всасывается в крови и выделяется через легкие с выдыхаемым воздухом. При синдроме избыточного бактериального роста (СИБР) отмечается ранняя продукция водорода. Соответственно, при развитии СИБР как компонента дисбиоза он может быть определен тестом. Метод также применяется для диагностики дисахаридазной недостаточности

сти после соответствующей нагрузки [15, 16]. Однако метод требует стандартизации в педиатрии, методология его требует уточнения.

- Применяемый сегодня в клинической практике анализ кала на дисбактериоз с использованием рядовых питательных сред не отражает действительного состава микробиоты кишечника, т.к. большинство из них не культивируются или требуют особых высокотехнологичных условий для культивирования.

- Метод исследования микробиома с помощью газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-ХМС) по Осипову не валидизирован, не отражает действительные изменения микробиома и не может быть рекомендован в клинической практике.

Понятие дисбиоза кишечника

В результате патогенных ситуаций может развиваться дисбаланс микробиоты кишечника (дисбиоз) – патофизиологический феномен, характеризующийся нарушением качественных и количественных соотношений микробиоты и, как следствие, функции кишечной микрофлоры. Развитие дисбиоза определяется как универсальными механизмами, так и индивидуальными (уникальными) особенностями микрофлоры конкретного пациента.

Сегодня клинических и микробиологических маркеров для дисбиоза кишечника не существует в большинстве случаев, есть лишь незначительное число заболеваний, для которых дисбиоз кишечника имеет характерный микробиологический «портрет».

При острых кишечных инфекциях (ОКИ), всегда приводящих к дисбиозу кишечника [17], возможно выделение патогенного причинно-значимого микроорганизма культуральным и/или молекулярно-генетическим методом. В этиологической структуре ОКИ в детском возрасте преобладают вирусы (*Rotavirus*, *Norovirus*), только после 4 лет равновероятна вирусная и бактериальная (*Campylobacter*, *Salmonella*) этиологии ОКИ [18].

Антибиотик-ассоциированная диарея

Широкое применение антибиотиков в клинической практике явилось причиной возникновения важной проблемы – антибиотик-ассоциированного нарушения микробиома кишечника. Уменьшение видового разнообразия микробиоты, дисфункция кишечного барьера, повреждение муцинового слоя на поверхности энтероцитов – значимые черты возникающих нарушений [19–21]. Инфекционные ААД могут вызвать ряд микроорганизмов: *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, однако самые серьезные ААД, в частности псевдомембранозный колит, связаны с развитием *C. difficile*-инфекции (10–20% ААД) [22]. Значительный рост применения антибиотиков во время пандемии COVID-19 привел к появлению новых высоковирулентных штаммов *C. difficile* с развитием тяжелых форм с летальным исходом (летальность ко-инфекции COVID-19 и *C. difficile* выше в 7 раз) [23]. Обнаружение *C. difficile* молекулярно-биологическими методами в сочетании с выявлением ее токсинов в кале – золотой стандарт диагностики *C. difficile*-инфекции [24].

Воспалительные заболевания кишечника

При ВЗК отмечаются крайне разнообразные нарушения микробиома с уменьшением видового разнообразия. Наиболее характерно повышение уровня *Ruminococcus gnavus* и *Ruminococcus torques* (индикаторы ВЗК), которые деградируют муцин, увеличение *Proteobacteriae* (адгезивно-инвазивных *E. coli*), которые проникают в эпителиальный слой с развитием хронического воспаления, повышением проницаемости кишечного барьера, антигенной бактериальной стимуляции. Снижение бутират-продуцирующих Firmicutes IV, XIV, XVIII классов (*F. prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*), *Bacteroidetes* (*B. thetaiotaomicron*, *Prevotella*), *Actinomyces* (*Bifidobacteriae*), повышение патогенов (AIEC, *Campylobacter concisus*), *Ascomycota*, *Microviridae*, повышены *Basidiomycota*, *Caudovirales* [25–28].

Синдром раздраженного кишечника

Выявлено снижение содержания *F. prausnitzii* – одного из основных продуцентов бутирата. Отмечается повышение соотношения Firmicutes/Bacteroides, повышение *Ruminococcus*, уменьшение бактериального разнообразия с увеличением отдельных видов бактерий (*Enterobacteriaceae*, *Veilonella*, *Dorea*) и сокращением других (*Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Clostridiales*). Патогенетическая роль микробиоты при СРК разнообразна, включая нередкое развитие СИБР тонкой кишки, предшествующей СРК острой кишечной инфекцией [29, 30].

Возможности коррекции нарушений микробиоты кишечника

Популярный в прошлом метод селективной деконтаминации кишечника с использованием антибиотиков в настоящее время не применим для коррекции дисбиоза кишечника.

К методам коррекции микробиоты кишечника относятся применение пре- и пробиотиков, а также фекальная трансплантация.

- Метод фекальной трансплантации позволяет перенести микробное сообщество, содержащее некультивируемые и труднокультивируемые микроорганизмы. Он наиболее эффективен при *C. difficile*-ассоциированной диарее. Метод является крайне трудоемким и дорогостоящим вследствие применения молекулярно-биологических методов для контроля микробиоты донора и реципиента. Единые стандартизованные протоколы проведения фекальной трансплантации сегодня отсутствуют [31].

- Пробиотики: в мире производится более 90 пробиотических продуктов: более 53 в Японии, более 45 в Европе, 34 в РФ. Пробиотики содержат бактерии (лакто- и бифидобактерии) или дрожжи (сахаромицеты) [32].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье человека (Всемирная организация здравоохранения, 2002 г.). Сегодня к пробиотическому продукту предъявляется ряд строгих требований по стабильности, безопасности, жизнеспособности, антибиотикоустойчивости. Штаммспецифичные эффекты определенных пробиотиков позволяют показать их эффективность в исследованиях, определить четкие клинические показания к их применению [32].

Роль *S. boulardii* CNCM I-745 в коррекции нарушений микробиома в разных клинических ситуациях

Дрожжи *S. boulardii* CNCM I-745 были открыты в 1920-х гг. в Индокитае французским биологом Анри Буларом, оригинальный штамм хранится в международном депозитории в институте Пастера в Париже. Пробиотические штаммы *S. boulardii* относятся к виду *Saccharomyces cerevisiae*. В отличие от «диких», штаммы *S. boulardii*, используемые в терапевтических целях, обладают способностью тесно группироваться, образуя кластеры, как генетически, так и метаболически [33]. При попадании в организм их устойчивая концентрация в толстой кишке достигается в течение трех дней, затем дрожжи выводятся из кишечника в течение 2–5 дней после прекращения приема.

Штамм обладает высокой кислотоустойчивостью, естественной устойчивостью к антибиотикам, он не колонизирует эпителий кишечника и проходит ЖКТ в неизмененном виде, а температура развития соответствует температуре тела человека. *S. boulardii* CNCM I-745 производится с помощью лиофильной сушки, что позволяет сохранить жизнеспособность, активность, высокую скорость восстановления и роста [33–35].

Эффективность *S. boulardii* CNCM I-745 в различных клинических ситуациях подтверждается данными мета-анализов.

***S. boulardii* CNCM I-745 при ОКИ**

Рекомендации ESPGHAN по лечению острых диарей сочетанием оральной регидратации с одним из четырех пробиотических штаммов (*Sb* CNCM I-745, LGG, *L. reuteri* 17938, *Lactobacillus acidophilus* LB) [36] были перепроверены результатами мета-анализов (Ханья Шаевски). Мета-анализ объединил 29 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включил 4217 участников, в 20 РКИ использовалось *Sb* CNCM I-745, 500 мг/день в течение 5 дней: *Sb* CNCM I-745 был эффективен у госпитализированных и амбулаторных пациентов, в отделениях неотложной помощи, с сокращением продолжительности госпитализации на 0,85 дня, диареи – на 1,06 дня, рвоты – на 0,42 дня [37]. Мета-анализ Байесовской сети РКИ «Какой пробиотик наиболее эффективен для лечения острой диареи у детей» (84 исследования, 13443 детей): среди всех пробиотиков *Sb* CNCM I-745 может быть наиболее эффективным для лечения острой диареи у детей [38].

Действия *Sb* CNCM I-745 при острой диарее многоплановое: антитоксическое, антимикробное, противовоспалительное, изменение среды в кишке, поддержание физиологии и иммунной защиты кишечника [34, 35].

Благодаря доказанному клиническому эффекту *Sb* CNCM I-745 включен в множество клинических рекомендаций по лечению острой диареи у детей и взрослых (WGO, ESPGHAN, SLAGHNP, NICE, PGA и НСОИМ и пр.) с уровнем доказательности (GRADE) 1–2 [18, 39–41].

***S. boulardii* CNCM I-745 при ААД**

Ряд клинических исследований [42–44] изучал эффективность *Sb* CNCM I-745 для профилактики ААД: в мета-анализе (21 РКИ, 4780 пациентов) использования *Sb* CNCM I-745 для профилактики ААД отмечалось снижение частоты ААД на 53% у детей и взрослых [42]. Пробиотики максималь-

но эффективны в группах высокого риска развития диареи. *Sb* CNCM I-745 занял место в клинических рекомендациях по профилактике ААД у детей и взрослых (WGO, ESPGHAN, PGA и НСОИМ и пр.) с уровнем доказательности (GRADE) 1–3 [32, 41, 45].

***S. boulardii* CNCM I-745 при *H. pylori*-инфекции**

Рекомендации Maastricht V по лечению *H. pylori*-инфекции подчеркивают осторожность проведения эрадикации *H. pylori* у пациентов с неразвитой или нестабильной кишечной микрофлорой (дети) для предупреждения долгосрочных клинических последствий (2с, В) [46]. Профилактика нежелательных явлений эрадикации и повышение ее эффективности показаны только для штаммов *Sb* CNCM I-745 [47, 48], *Lactobacillus* spp. (*L. casei*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*) (2021 г.). *Sb* CNCM I-745 внесены в клинические рекомендации по *H. pylori*-инфекции и язвенной болезни (PGA и НСОИМ, КР СПР, рекомендации отечественного общества детских гастроэнтерологов, нутрициологов) со шкалой уровней достоверности доказательств УДД-1 (GRADE) [41, 49, 50].

***Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 при ВЗК**

Использование VSL #3 в течение 6 нед. или *E. coli* Nissle, *Sb* CNCM I-745 в течение 4 нед. в качестве альтернативы терапии 5-ASA для поддержания ремиссии при легком и умеренном язвенном колите и паучите (23 РКИ, 1763 пациента) [51]. *Sb* CNCM I-745 при болезни Крона используется для поддержания ремиссии в составе комплексной терапии [51–53]. *Sb* CNCM I-745 обладает прямым антимикробным и антиоксидантным, иммуномодулирующим действием, выгодно отличающим его от других пробиотиков [33].

***S. boulardii* CNCM I-745 при СРК**

Показано, что *Sb* CNCM I-745 у пациентов с СРК уменьшает боли, вздутие и дискомфорт в животе, улучшает качество жизни (GRADE 2) [54, 55].

***S. boulardii* CNCM I-745 при *C. difficile*-инфекции**

Штамм *Sb* CNCM I-745 показал эффективность в первичной и вторичной профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи [42].

**Существующая сегодня инструкция к применению лекарственного препарата, содержащего в своем составе S. boulardii CNCM I-745, позволяет применять его для лечения и профилактики диареи любой этиологии у взрослых и детей от 1 года при следующих состояниях: дисбактериоз (дисбиоз) кишечника; острая инфекционная, вирусная или бактериальная диарея; диарея, вызванная приемом антибиотиков (ААД); СРК, энтероколит; диарея путешественников; диарея, вызванная C. difficile, в сочетании с терапией ванкомицином или метронидазолом; нежелательные реакции со стороны ЖКТ в ходе эрадикационной терапии H. pylori. Длительность применения зависит от показания: при ОКИ – 5–10 дней, для профилактики ААД – по дням приема АБ, для профилактики диареи, вызванной C. difficile, – 1 месяц; при СРК – до исчезновения симптомов [56].*

Заключение экспертного совета

1. За последние годы представления о кишечном микробиоме человека значительно поменялись: микробиота толстого кишечника представлена более чем 1000 видов 7 разных фил. домена Bacteria, у одного индивидуума выявляется до 160 численно преобладающих видов.

2. 20 родов бактерий встречаются более чем у 95% людей, абсолютное большинство из них – облигатные анаэробы. Вариабельная часть кишечного микробиома уникальна. Доминирующими (90% микробиоты толстой кишки у взрослых) являются представители *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а для детей первого года жизни еще и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*).

3. На становление микробиоты кишечника у детей раннего возраста принципиально влияют следующие факторы: способ родоразрешения, наличие грудного вскармливания, введение прикорма, использование антибиотиков в любой период жизни ребенка. Особенно важными в формировании микробиома ребенка являются первые 1000 дней жизни.

4. Критерии микробиологической «нормы» для микробиома кишечника окончательно не установлены.

5. Дисбиоз кишечника – патофизиологический феномен, характеризующийся нарушением состава и, как следствие, функции кишечной микрофлоры, наблюдающийся при многих заболеваниях как органов пищеварения, так и всего организма в целом.

6. Для исследований состояния микробиома используют современные культуральные методы и молекулярно-биологические методы (16S-пиросеквенирование генома).

7. Для изучения функционального состояния кишечной микробиоты наиболее доступным является дыхательный тест.

8. СИБР как один из компонентов дисбиоза кишечника может быть установлен на основании результатов дыхательного водородного теста, однако методология его требует уточнения.

9. Анализ кала на дисбактериоз с использованием стандартных питательных сред не показан к применению в клинической практике.

10. Анализ крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии по Осипову не используется для исследования микробиома в клинической практике.

11. Кишечный дисбактериоз не является нозологической формой и не может фигурировать в медицинской документации в качестве диагноза. Возможность развития кишечного дисбактериоза определяется особенностями течения основного заболевания, влияющего на состав и функциональную состоятельность микробиоты. Исследование изменений кишечного микробиома у ребенка без жалоб не проводится.

12. Необходимо инициировать исследования для адаптации к практической деятельности врача интерпретации результатов методов 16S-пиросеквенирования, выделения критериев дисбиотических нарушений, характерных для тех или иных заболеваний.

13. На настоящее время клинических маркеров дисбиоза не существуют, а лабораторные маркеры дисбиоза требуют разработки. Существует незначительный спектр заболеваний с такими маркерами: ОКИ, антибиотик-ассоциированная *C. difficile*-диарея, ВЗК, СРК.

14. Коррекция кишечного дисбиоза не может быть целенаправленной в связи с недостаточным объемом информации о составе и функции кишечной микробиоты.

15. Доказано, что пробиотики могут обеспечивать восстановление кишечной микробиоты. Доказана эффективность и безопасность применения с этой целью *S. boulardii* CNCM I-745. В случае ОКИ, ААД, эрадикации *H. pylori*-инфекции исследования обладают высоким (1–2) УДД. Также перспективно назначение Sb CNCM I-745 при СРК и ВЗК у детей для поддержания ремиссии язвенного колита и болезни Крона.

16. Необходимо инициировать исследование для определения возможности пролонгирования терапии *S. boulardii* CNCM I-745 более 14 дней на основании положительного опыта отдельных зарубежных исследователей, других показаний к применению Sb CNCM I-745 с длительным применением (закреплены в инструкции), а также исследование возможности применения Sb CNCM I-745 у детей первого года жизни.

17. Для решения поставленных задач необходимо создание рабочей группы, а на первом этапе работы – проведение проработки научной литературы с целью обоснования и определения задач каждого из исследований.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. https://hmpdacc.org/hmp/micro_analysis/microbiome_analyses.php от 01.03.2022.
2. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):215–21. DOI: 10.1038/nature11209
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207–14. DOI: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609; PMCID: PMC3564958
4. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591
5. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JL, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Dec 18;326(5960):1694–7. DOI: 10.1126/science.1177486
6. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002863
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65. DOI: 10.1038/nature08821
8. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OL, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Feb 2;26:26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
9. Ventura M, Milani C, Lugli GA, van Sinderen D. Health benefits conferred by the human gut microbiota during infancy. *Microb Biotechnol*. 2019 Mar;12(2):243–248. DOI: 10.1111/1751-7915.13334

10. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbo N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014 Sep 5;5:427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
11. Arbolea S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012 Mar;79(3):763-72. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x
12. Nyland L, Satokari R, Salminen S, de Vos WM. Intestinal microbiota during early life – impact on health and disease. *Proc Nutr Soc*. 2014 Nov;73(4):457-69. DOI: 10.1017/S0029665114000627
13. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol*. 2016 Jul 14;7:1031. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01031
14. Selma-Royo M, Tarrázó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, Salminen S, Collado MC. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:3-24. DOI: 10.1007/5584_2018_312
15. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775-784. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
16. Broekaert IJ, Borrelli O, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Use of Breath Testing in Paediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Jan 1;74(1):123-137. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003245
17. Усенко ДВ, Горелов АВ, Одинцова ВЕ, Каштанова ДА, Кошечкин СИ, Тяхт АВ, и др. Нарушение микробиоты кишечника в остром периоде инфекционной диареи у детей и сравнительная оценка влияния последующей терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов. Инфекционные болезни. 2020;18(3):88-96. / Usenko DV, Gorelov AV, Odintsova VE, Kashtanova DA, Koshechkin SI, Tyakht AV, et al. Impairments of the intestinal microbiota in the acute period of infectious diarrhea in children and comparative analysis of the effects of nifuroxazide and cephalosporins. *Infekc. Bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18(3):88-96. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-88-96 (In Russian).
18. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):132-52. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375
19. Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
20. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020 Feb;61:226-234. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.01.005. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32087535; PMCID: PMC7096272
21. McFarland LV. Therapies on the horizon for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(5):541-55. DOI: 10.1517/13543784.2016.1161025
22. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, 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. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
23. Zeng W, Qi K, Ye M, Zheng L, Liu X, Hu S, Zhang W, Tang W, Xu J, Yu D, Wei Y. Gastrointestinal symptoms are associated with severity of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb 1;34(2):168-176. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002072
24. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimónka A, Goldman S, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1211-1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
25. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Oct 28;105(43):16731-6. DOI: 10.1073/pnas.0804812105
26. Mentella MC, Scadaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiaro GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020 Mar 29;12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944
28. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9468-75. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9468
29. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar;65(3):829-839. DOI: 10.1007/s10620-020-06109-5
30. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Jan 5:S0016-5085(22)00002-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
31. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
32. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. 2017. / Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Global practice guidelines of the World Gastroenterological Organization. Probiotics and prebiotics. 2017. (In Russian).
33. MacKenzie DA, Defernez M, Dunn WB, Brown M, Fuller LJ, de Herrera SR, et al. Relatedness of medically important strains of *Saccharomyces cerevisiae* as revealed by phylogenetics and metabolomics. *Yeast*. 2008 Jul;25(7):501-12. DOI: 10.1002/yea.1601
34. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Mar;5(2):111-25. DOI: 10.1177/1756283X11428502
35. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010 May 14;16(18):2202-22. DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2202
36. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320
37. 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. DOI: 10.1111/apt.13344
38. Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X, Zhang L. Which Probiotic Is the Most Effective for Treating Acute Diarrhea in Children? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021 Nov 29;13(12):4319. DOI: 10.3390/nu13124319
39. Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная перспектива. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. 2012. / Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Global practice guidelines of the World Gastroenterological Organization. 2012. (In Russian).
40. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommen-

- ditions by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015 Jun;17(3):199-216. DOI: 10.1007/s40272-015-0124-6
41. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых). Доступно: <https://mcrbm.com/files/getlinkedfile/682/> / Prakticheskie rekomendatsii Nauchnogo soobshchestva po sodeistviyu klinicheskomu izucheniyu mikrobioma cheloveka (NSOIM) i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii (RGA) po primeneniyu probiotikov, prebiotikov, sinbiotikov i obogashchennykh imi funktsional'nykh pishchevykh produktov dlya lecheniya i profilaktiki zabolevaniy gastroenterologicheskogo profilya u detei i vzroslykh). Accessed: <https://mcrbm.com/files/getlinkedfile/682/> (In Russian).
42. 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. DOI: 10.1111/apt.13344
43. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE, Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Castillo NE, et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes*. 2017 Jan 2;8(1):17-32. DOI: 10.1080/19490976.2016.1267890
44. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S. *Saccharomyces boulardii* prevents the antibiotic induced changes in colonic microbiota. *Gastroenterology*. 2013;144(5 Suppl 1):S-824.
45. Kullar R, Johnson S, McFarland LV, Goldstein EJC. Potential Roles for Probiotics in the Treatment of COVID-19 Patients and Prevention of Complications Associated with Increased Antibiotic Use. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 9; 10(4):408. DOI: 10.3390/antibiotics10040408
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
47. Cifuentes SG, Prado MB, Fornasini M, Cohen H, Baldeón ME, Cárdenas PA. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022 Jan 6:e12870. DOI: 10.1111/hel.12870
48. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter*. 2007 Aug;12(4):309-16. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x
49. Бельмер СВ, Корниенко ЕА, Волюнец ГВ, и др. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей. Рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов. Редакция от 31.10.2021. Приняты на XX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва. 21 октября 2021 г. / Bel'mer SV, Kornienko EA, Volynets GV, i dr. Diagnostika i lechenie khelikobakternoi infektsii u detei Rekomendatsii obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov, nutritsiologov. Redaktsiya ot 31.10.2021. Prinyaty na XX Rossiiskom Kongresse «Innovatsionnye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii». Moskva. 21 oktyabrya 2021 g. (In Russian).
50. Клинические рекомендации. Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки. 2021. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/388_2/ / Clinical guidelines. Peptic ulcer of the stomach and / or duodenum. 2021. Accessed: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/388_2/ (In Russian).
51. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1): 21-35. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Dec;20(12):2526-8
52. Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology*. 2019 Jun;27(3):465-473. DOI: 10.1007/s10787-019-00595-4
53. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Apr;66(4):687-708. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001896
54. Ford AC, Quigley EM, 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):1547-61; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202
55. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. 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. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e. Erratum in: *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):838.
56. Инструкция к применению препарата Энтерол. Доступно: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b482718c-49e6-4d59-9a8e-37a6e1b4ec08&t=/Instructions for use of the drug Enterol](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b482718c-49e6-4d59-9a8e-37a6e1b4ec08&t=/Instructions%20for%20use%20of%20the%20drug%20Enterol). Accessed: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b482718c-49e6-4d59-9a8e-37a6e1b4ec08&t= (In Russian).

Участники Совета экспертов:

Горелов Александр Васильевич, председатель Совета, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

Захарова Ирина Николаевна, сопредседатель Совета, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского Российской академии непрерывного профессионального образования

Хавкин Анатолий Ильич, сопредседатель Совета, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства

Кафарская Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, полный член ESPGHAN

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней им. профессора И.М.Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Приворотский Валерий Феликсович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней им. И.М.Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Краснов Виктор Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета

Кондюрина Елена Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Новосибирского государственного медицинского университета

Панфилова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого

Энтерол®

Сахаромицеты буларди

Тхакушинова Нафисет Хусейновна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Кубанского государственного медицинского университета

Плаксина Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры физической и реабилитационной медицины Уральского государственного медицинского университета

Рычкова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета

Печкуров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Нижневич Александр Альбертович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Яблокова Екатерина Александровна, доцент кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Members of the Council of Experts:

Alexander V. Gorelov, Chairman of the Board, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children's Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being

Irina N. Zakharova, Co-Chairman of the Council, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Academician G.N.Speransky Department of Pediatrics, Russian Academy of Continuous Professional Education

Anatoly I. Khavkin, Co-Chairman of the Council MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology and Hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood

Lyudmila I. Kafarskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Pirogov Russian National Research Medical University

Denis V. Usenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being

Sergey V. Belmer, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; full member of ESPGHAN

Elena A. Kornienko, MD, PhD, DSc, Professor of the Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Valery F. Privorotsky, MD, PhD, DSc, Professor of the Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Viktor V. Krasnov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Privolzhsky Research Medical University

Elena G. Kondyurina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University

Victoria N. Panfilova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Pediatrics, Professor V.F.Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Nafiset Kh. Tkhakushinova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kuban State Medical University

Anna N. Plaksina, MD, PhD, Assistant of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Ural State Medical University

Olga A. Rychkova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Infectious Diseases, Allergology and Immunology with a Course of Dermatology and Cosmetology, Tyumen State Medical University

Dmitry V. Pechkurov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University

Alexander A. Nizhevich, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a course of outpatient pediatrics, Bashkir State Medical University

Reseda A. Fayzullina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University

Ekaterina A. Yablokova, Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)



ПРИ ДИАРЕЕ ВДРУГ - ЭНТЕРОЛ® НАДЕЖНЫЙ ДРУГ

РУ: П N-011277, ЛП-002433 000 «БИОКОДЕКС» 119049, г. Москва, Якиманский пер., д.6, стр.1. Тел.: +7 (495) 783-26-80 www.enteroL.ru, www.biocodex.ru. ENT202110-СХ-04.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ.