

**Практические рекомендации Научного сообщества по содействию
клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской
гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков
для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического
профиля у взрослых**

Москва 2020

Список авторов:

Ивашкин В.Т. (Москва)

Абдулганиева Д.И. (Казань)

Алексеев С.А. (Хабаровск)

Ивашкина Н.Ю. (Москва)

Корочанская Н.В. (Краснодар)

Маммаев С.Н. (Махачкала)

Полуэктова Е.А. (Москва)

Трухманов А.С. (Москва)

Успенский Ю.П. (Санкт-Петербург)

Цуканов В.В. (Красноярск)

Шифрин О.С. (Москва)

Зольникова О.Ю. (Москва)

Ивашкин К.В. (Москва)

Лапина Т.Л. (Москва)

Масленников Р.В. (Москва)

Ульянин А.И. (Москва)

Оглавление	страница
1. Пробиотики	
1.1. Определение	2
1.2. Роды, виды, штаммы пробиотических продуктов	2
1.3. Механизм действия пробиотиков	2
2. Требования к пробиотикам	4
2.1. Регламент оборота пробиотиков в РФ	4
2.2 Дозы и эффективность пробиотиков	7
3. Обзор пробиотических штаммов, зарегистрированных в РФ	8
4. Клиническое применение пробиотиков	11
4.1 Уровни доказательства эффективности	12
4.2 Лечение и профилактика диареи	13
4.2.1 Лечение и профилактика острой диареи	13
4.2.2 Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи	14
4.2.3 Профилактика <i>C.difficile</i> -ассоциированной болезни	14
4.3 Эрадикация <i>H.pylori</i>	14
4.4 Лечение и профилактика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)	15
4.4.1 Язвенный колит	15
4.4.2 Паучит	15
4.4.3 Болезнь Крона	15
4.5 Синдром раздраженного кишечника	16
4.6 Функциональный запор	17

1. Пробиотики

1.1 Определение

Пробиотики - это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [1].

В качестве пробиотиков чаще всего применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces* [2].

Помимо пробиотиков на здоровье человека также оказывают влияние *пребиотики*. К пребиотикам относятся ферментируемые микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося таким образом пользу здоровью организма хозяина. К наиболее важным группам пребиотиков относят фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды [3].

Продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотики, носят название *синбиотиков* [4].

1.2 Роды, виды и штаммы пробиотических продуктов

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например – *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Кроме того, должна быть указана связь определенного штамма с заявленными эффектами, подтвержденными клиническими исследованиями.

1.3 Механизм действия пробиотиков

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов их механизмы действия окончательно не изучены. Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида или даже штамма. К основным функциям пробиотиков относятся:

Поддержание колонизационной резистентности

В основе колонизационной резистентности лежит способность пробиотических штаммов предотвращать колонизацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их активности и способности к размножению вследствие конкуренции за питательные вещества, а также

путём синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий (органические кислоты, бактериоцины, амины и т.д.) [5].

Метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных продуктов метаболизма человека

Находясь в просвете кишечника, пробиотики метаболизируют компоненты пищи (например, растительные волокна) и некоторые другие субстанции (например, первичные желчные кислоты) за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. К таким ферментам, в частности, относятся β -галактозидаза (осуществляет гидролиз β -галактозидов в моносахариды) и гидролаза желчных солей (участвует в деконъюгации желчных кислот и их солей) [6].

Продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [7]. В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы – допамин (участвует в формировании мотивации и поведенческих реакций, является предшественником норадреналина и адреналина), норадреналин (регулирует процессы в центральной нервной системе (ЦНС), ответственные за бодрствование, запоминание, обучение и внимание), серотонин (регулирует желудочно-кишечную секрецию и перистальтику, вазоконстрикцию и психо-эмоциональный статус), гамма-аминомасляную кислоту (основной ингибиторный нейротрансмиттер в ЦНС), ацетилхолин (основной медиатор в холинергических нервных путях) и гистамин (медиатор гистаминовых рецепторов в клетках ЦНС, органов ЖКТ, сердечно-сосудистой и дыхательной и иммунной систем) [8].

Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан (незаменимая аминокислота, является предшественником серотонина) [8] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека – рибофлавин (витамин В2), кобаламин (витамин В12) и фолиевую кислоту [9].

Регуляция местного и адаптивного иммунного ответа

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведёт к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном, интерлейкина-4 и интерлейкина-10). Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [10].

2. Медицинские требования к пробиотикам

2.1 Регламент оборота пробиотиков в РФ

Пробиотики могут быть зарегистрированы на территории РФ в качестве биологически активных добавок к пище (БАД) или в качестве лекарственных средств (ЛС) в соответствии с законодательными актами Российской Федерации.

Безопасность пробиотиков, зарегистрированных как в качестве БАДов, так и в качестве ЛС, должна соответствовать строгим микробиологическим стандартам, которые определяются Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору, и контролируются Роспотребнадзором [11].

Биологически активные добавки к пище (БАД) - это природные и (или) идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции [12].

Регистрация пробиотиков в качестве БАДов включает 3 основных этапа:

- испытание образцов,
- экспертиза документации,
- оформление свидетельства о государственной регистрации.

Испытание пробиотиков необходимо для подтверждения их безопасности и соответствия заявленных и реально присутствующих компонентов. Для реализации пробиотиков на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕЭС) в качестве БАДов пробиотики должны соответствовать гигиеническим требованиям безопасности

пищевой продукции, установленным в Приложении 1, 2, 3 технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) [13].

После испытания образцов принимается решение о государственной регистрации БАДов с внесением в единый Реестр свидетельств о государственной регистрации, который контролируется Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) [12].

В целях предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей, Роспотребнадзором утверждена и внесена в Единый реестр систем добровольной сертификации (ДСС) «Система добровольной сертификации биологически активных добавок к пище, пищевых добавок и пищевых продуктов, полученных из генетически модифицированных источников» - в рамках которой предусматривается подтверждение качества продукции в соответствии с постановлением СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)». ДСС для пробиотиков, зарегистрированных в качестве БАДов, подтверждает эффективность и соответствие свойств пробиотика, декларированных производителем или импортером. Нанесение информации на этикетку БАДа (и/или на потребительскую (вторичную) упаковку БАДа, инструкцию к применению, вкладыш и т.д.) об эффективности использования пробиотика в качестве БАДа возможно только после проведения добровольной сертификации БАД и наличии вышеуказанного сертификата соответствия.

При регистрации пробиотиков в качестве БАДов на территории Российской Федерации, информация на этикетке должна включать:

- *надпись: «Биологически активная добавка к пище»;*
- *название: БАД к пище;*
- *надпись: «Не является лекарством»;*
- *ингредиентный состав вместе со вспомогательными компонентами;*
- *форма выпуска и упаковка;*
- *область применения, с указанием того, источником каких пищевых биологически активных веществ является БАД;*
- *процент от адекватного уровня потребления;*
- *дозировка;*
- *рекомендации по применению;*
- *противопоказания;*
- *условия хранения, срок годности;*

- сведения о возможности реализации в аптечных учреждениях и специализированных магазинах или отделах продовольственных магазинов по продаже диетических продуктов;
- номер технических условий производства (для отечественных БАДов);
- название организации-изготовителя и ее юридический адрес (для импортируемых на территорию РФ продуктов - страна происхождения и наименование фирмы-изготовителя);
- номер и дата выдачи свидетельства о государственной регистрации;
- реквизиты и контактный телефон организации, уполномоченной принимать претензии от потребителей.

Регистрация пробиотика в качестве ЛС осуществляется согласно требованиям Федерального закона Российской Федерации N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" [14]. Для пробиотиков, зарегистрированных как ЛС, применимы правила оборота ЛС, определённые приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 июля 2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [15].

Пробиотик, зарегистрированный в качестве ЛС, идентифицируется как иммунобиологический лекарственный препарат, который содержит живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы (эубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. Такие пробиотики должны соответствовать фармакопейным требованиям получения производственного штамма и его посевного материала для формирования производственной биомассы, а также требованиям качества ЛС для определенной лекарственной формы [16].

Зарегистрированный в качестве ЛС пробиотик должен быть отнесён к определенной фармакотерапевтической группе (пробиотик, эубиотик, противодиарейное средство, пробиотик или эубиотик из группы медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП-пробиотик или МИБП-эубиотик) и классифицироваться в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХК). Зарегистрированные в качестве ЛС на территории РФ пробиотики имеют следующие коды АТХК: сахаромикеты *Boulardii* (A07FA02), противодиарейные микроорганизмы (A07FA), лактобациллы (G01AX14),

микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту (A07FA01), и микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами (A07FA51). Некоторые из зарегистрированных в качестве ЛС пробиотиков могут иметь одинаковый состав, но при этом отличаться по АТХК и принадлежности к фармакотерапевтической группе.

2.2 Дозы и эффективность пробиотиков

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) [17], однако, эффективная доза пробиотика в сутки может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска.

Определение оптимальной дозировки должно основываться на результатах клинических исследований, демонстрирующих развитие ожидаемых благоприятных эффектов конкретного штамма пробиотика в указанной дозе.

Сохранение жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности пробиотика также является необходимым условием для его эффективного применения.

Другим немаловажным фактором, определяющим выживаемость пробиотических микроорганизмов и поступление достаточного количества КОЕ в толстую кишку, является агрессивная среда верхних отделов пищеварительного тракта, - высокая кислотность, пищеварительные ферменты и соли желчных кислот [18].

Инструментом скрининга для определения выживаемости потенциальных пробиотиков в верхних отделах ЖКТ служат тесты *in vitro*, воспроизводящие условия его проксимальных отделов, и способные помочь определению оптимального количества КОЕ в пробиотике.

Несмотря на многообразие лекарственных форм (капсула, таблетки, саше, назальные спреи и прочие), преимущественной формой доставки пробиотических штаммов в толстую кишку служат капсулы и микрокапсулы, изготовленные из синтетических, полусинтетических или натуральных полимеров, обеспечивающие сохранность пробиотических штаммов в агрессивной среде верхних отделов пищеварительного тракта и обеспечивающие последовательное их высвобождение на протяжении ЖКТ в метаболически активном состоянии [19, 20].

В пробиотиках последнего поколения пробиотические штаммы могут находиться внутри капсулы в виде биопленок. Такая форма сохранения штаммов увеличивает срок

годности пробиотика, а также обеспечивает высвобождение достаточного количества КОЕ непосредственно в толстой кишке [21].

Необходимо отметить, что некоторые пробиотики, выпускающиеся в иных формах (порошки, растворы, саше и пр.), доказали свою эффективность и безопасность в надлежащих клинических исследованиях.

3. Обзор пробиотических штаммов, зарегистрированных в РФ

К пробиотикам, зарегистрированным на территории РФ в качестве БАДов для взрослых, в состав действующих веществ которых не входят пребиотические добавки (инулин, пектин, лактоза, фруктоолигосахариды и пр.), витамины и микроэлементы, иммуноглобулины, метаболиты (в том числе нуклеотиды) или продукты жизнедеятельности микроорганизмов, относятся бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* и грибы рода *Saccharomyces*. Пробиотики, в составе которых содержатся данные микроорганизмы, перечислены в «Едином реестре свидетельств о государственной регистрации» и разрешены к продаже на территории РФ (по состоянию на октябрь 2019 года) (Таблица 1).

Таблица 1

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ в качестве БАД

Род	Вид	Штамм
Lactobacillus	acidophilus	б/у*,***, La-5*,**, La-14*,**; HA-122*, N.V. Ep 317/402****, SD-5864*, IK***;100 АШ*,**,***; 38***, 10***; LMG 8151*; B-1660*,**,***,****; DSM-11378****; 100 АШ (ВКПМ В-2900)***, NK-1***; n.v. Ep. 317/402*,**,****; КЗШ24*,**,****; PXN35*;
	bulgaricus	б/у*, Selur 6*, Selur 19*; PXN 39*
	breve	б/у*,
	brevis	б/у**, LMG 27275*
	casei	б/у**,***, HA-108*, 431™****, С6***, С1***; С-1 (ВКПМ В-3960)***; PXN 37*
	crispatus	LMG 9479*,

	delbrueckii subsp. bulgaricus	LbY-27®*
	fermentum	6/y*,***, 90TC-4***; 57A*; PXN44; AGAL № NM02/31704*
	gasseri	Selur 20*; 57C*; KS-13*; LAC-343
	helveticus	6/y*,**, Lafti L10*; B-842*,**,***,****; PXN 45*
	paracasei	DSM 11358****; L. CASEI 431®*;
	plantarum	6/y*,**,***; HA-119*, 8P-A3*,***; TENSIA*; 57B*; CETC7484*, CETC7485*; PXN47*; 299v (DSM 9843)*;
	reuteri	6/y**,***,****; DSM 17938****,****; NCIMB 30351***;
	rhamnosus	6/y*,****; HA-111*, CT-2-05*,**,***; GG*,***,****; Lr-32*; LA 801 (ATCC 53 103)*; PXN 54*; LCS-742*; LGG®*
	salivarius	6/y*, DSM 11361****; PXN 57*
Bifidobacterium	adolescentis	6/y*****
	animalis	Bb-12*,**
	animalis ssp. lactis	Bb-12*,****; PXN63*
	bifidum	6/y*,**,***, HA-132*, Bb-06*, Я3***; SDM 16781****, K1 (BKПИМ AC-1579)***; PXN23*; G9-1*; BB-12®****
	breve	HA-129*; PXN 25*; YA-129*; M16V Тип Т*;
	infantis	6/y*,***, ****; PXN 27*; M-63*; BB-02™****,
	longum (ssp. longum)	6/y*,**,***,****; HA-135*, BI-05*; Я3 (BKПИМ AC-1252)***; PXN30*; MM-2*; BB536*; 35624®
	lactis	6/y*, Bi-07*; DSM 11360****, DSM 16782****
Lactococcus	lactis	БА-1*,**,***,****; B1-04*
	delbrueckii subsp. bulgaricus	6/y*****
Bacillus	amyloliquefaciens	BKПИМ B-10642 (DSM 24614)*,****; BKПИМ B-10643 (DSM 24615)*,****;

Propionibacterium	freudenreichii ssp. shermanii	БА-1*, **, ***, ****; БА-2*, **, ***, ****
Streptococcus	thermophilus	б/у*, ****; НА-110*, Selur 12*; StY-31® *; МБ1*, **, ***, ****; PXN66*; TH-4™****
	salivarius	K12**
Pediococcus	acidilactici	CETC7483*
Saccharomyces	cerevisiae	б/у*

б/у – без указания штамма,

* - капсулы,

** - таблетки,

*** - жидкость во флаконах,

**** - порошок,

***** - жевательные таблетки.

Пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве ЛС, представлены бактериями рода Lactobacillus, Bifidobacterium, Escherichia и Enterococcus, а также грибами рода Saccharomyces (Таблица 2).

Таблица 2

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ в качестве ЛС

Род	Вид	Штамм
Lactobacillus	acidophilus	б/у*, КЗШ24*, ***, *****, *****, *****, 100аш ***, *****, *****, NK1 ***, *****, *****, LaCH-2*****, NK1 *****, NK2*****, NK5*****, NK12*****
	casei	б/у*****
	doderleini	б/у*****
	fermentum	90Т-С4***
	plantarum	б/у*, ****; 8Р-А3*, ***, *****
	rhamnosus	б/у*****
Bifidobacterium	bifidum	б/у*, ***, ****, *****, № 1*, ****, *****, 1*, **, ****, *****, *****, 791****, *****,

Определение эффективности определенного пробиотического штамма при тех или иных заболеваниях или состояниях осуществляется путём сравнительного анализа результатов надлежащих клинических исследований [22].

Таблица 3

Уровни доказательности Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах для оценки эффективности лечения применительно к вопросу «Помогло ли это лечение?»

Уровень доказательности	Тип исследования
1	Системный обзор рандомизированных исследований
2	Рандомизированное или обсервационное исследование, продемонстрировавшее эффективность
3	Нерандомизированное контролируемое когортное исследование/динамическое наблюдение
4	Серии случаев, исследования «случай-контроль», контролируемые исследования
5	Обоснование механизма действия

Эффективность клинического применения пробиотиков, зарегистрированных в РФ для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля, представлена в таблицах ниже.

4.2 Лечение и профилактика диарей

4.2.1 Лечение острой диарей

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	3	-	23
<i>Saccharomyces boulardii CNCM</i>	250 мг x 2 раза в день	2	-	24,25

<i>I-745, штамм S. cerevisiae</i>				
-----------------------------------	--	--	--	--

4.2.2 Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи (ААД)

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ КОЕ х 2 раза в день	1	Профилактика ААД у	26
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5 х 10 ⁹ КОЕ х 2 раза в день	1	амбулаторных и госпитализированных пациентов	26
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ КОЕ х 2 раза в день	3	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов	27

4.2.3 Профилактика *C.difficile*-ассоциированной болезни

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5 х 10 ⁹ КОЕ х 2 раза в день	3		28

4.3 Эрадикация инфекции *H.pylori*

Назначение пробиотиков уменьшает частоту побочных эффектов антибактериальной терапии при проведении эрадикации инфекции *H.pylori*. Назначение пробиотиков до, во время, а также в течение 2-х недель после эрадикации оказывает положительное влияние на эффективность терапии, при этом наиболее эффективной комбинацией является сочетание пробиотиков с четырехкомпонентной терапией с препаратами висмута [29].

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

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	6 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день*; 10 ⁸ -10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	2	* Уменьшение побочных эффектов при терапии первой линии	30, 31
<i>Saccharomyces boulardii CNCM I- 745, штамм S. cerevisiae</i>	5 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	1	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии	30
<i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i>	1 × 10 ⁸ КОЕ x 3 раза в день	2	Уменьшение побочных эффектов при терапии второй линии с применением левофлоксацина	31

4.4 Лечение и профилактика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)

4.4.1 Язвенный колит

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
Нет зарегистрирован ных в РФ штаммов				

4.4.2 Паучит

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
Нет				

зарегистрирован ных в РФ штаммов				
--	--	--	--	--

4.4.3 Болезнь Крона

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
Нет зарегистрирован ных в РФ штаммов				

4.5 Синдром раздраженного кишечника (СРК)

Пробиотики уменьшают выраженность абдоминальной боли и вздутия живота, а также увеличивают показатели уровня качества жизни у пациентов с СРК.

Пробиотические штаммы, эффективные при СРК

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1 x 10 ¹⁰ КОЕ x 1 раз в день	2	Уменьшение выраженности боли в животе	32,33
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК	34
<i>Bifidobacterium longum</i> (<i>infantis</i>)36524	5 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	2	Субъективное уменьшение общих симптомов СРК	35,36
<i>Lactobacillus animalislactis</i> BB12,	4 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	3	Уменьшение выраженности абдоминальной	37

<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> подвида <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31			боли и метеоризма	
<i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7484, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7485, <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7483	1-2 × 10 ⁹ КОЕ в день (каждого штамма)	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК (опросник IBS-QoL)	38

4.6 Функциональный запор

Основным эффектом пробиотиков при функциональном запоре является увеличение кратности дефекации в неделю.

Пробиотические штаммы, эффективные при функциональном запоре

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ КОЕ х раза в день	3		39

Библиография

1. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017.
2. P. Markowiak, K. Ślizewska. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Sep; 9(9): 1021. doi: 10.3390/nu9091021
3. D. Davani-Davari, M. Negahdaripour, I. Karimzadeh, M. Seifan, M. Mohkam, S. J. Masoumi, A. Berenjian, Y. Ghasemi. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019 Mar; 8(3): 92. doi: 10.3390/foods8030092
4. K.R. Pandey, S.R. Naik, B.V. Vakil. Probiotics, prebiotics and synbiotics - a review. *J Food Sci Technol*. 2015, 52 (12): 7577–87. doi:10.1007/s13197-015-1921-1.
5. J. Plaza-Diaz, F.J. Ruiz-Ojeda, M. Gil-Campos, A. Gil. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019 Jan; 10(Suppl 1): S49–S66. doi: 10.1093/advances/nmy063
6. K. Halloran, M.A. Underwood. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019 Aug; 135:58-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010.
7. E.E. Canfora, J.W. Jocken, E.E. Blaak. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Oct; 11(10):577-91.
8. P. Strandwitz. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018 Aug 15; 1693(Pt B): 128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
9. A. de Moreno de LeBlanc, R. Levit, G.S. de Giori, J.G. LeBlanc. Vitamin Producing Lactic Acid Bacteria as Complementary Treatments for Intestinal Inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2018;17(1):50-56. doi: 10.2174/1871523017666180502170659.
10. K. Halloran, M.A. Underwood. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019 Aug;135:58-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010.
11. Евразийская экономическая комиссия. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) с изменениями на 10 мая 2018 года (редакция, действующая с 1 июня 2019 года).
12. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Что нужно знать о биологически активных добавках к пище. Информационный бюллетень 12.05.2019 г.
13. ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного союза "О безопасности пищевой продукции" от 9 декабря 2011 года N 880
14. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств".

15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июля 2017 г. № 403н “Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность” от 12 сентября 2017
16. Общая фармакопейная статья «Пробиотики» ОФС.1.7.1.0008.15 Министерства Здравоохранения РФ.
17. L. H. Shi, K. Balakrishnan, K. Thiagarajah, N. I. Mohd Ismail, O. S. Yin. Beneficial Properties of Probiotics. Trop Life Sci Res. 2016 Aug; 27(2): 73–90. doi: 10.21315/tlsr2016.27.2.6
18. N. Ishibashi, S. Yamazaki. Probiotics and safety. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2 Suppl):465S–470S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.465s.
19. P. de Vos, M.M. Faas MM, M. Spasojevic, J. Sikkema. Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. Int Dairy J (2010) 20:292–302. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.11.008>
20. J. Burgain J, C. Gaiani, M. Linder, J. Scher. Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications. J Food Eng (2011) 104:467–483. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2010.12.031>
21. M. Salas-Jara, A. Ilabaca, M. Vega, A. García. Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. Microorganisms (2016) 4:35. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4030035>
22. J. Howick, I. Chalmers, P. Glasziou, T. Greenhalgh, C. Heneghan, A. Liberati, I. Moschetti, B. Phillips, H. Thornton. “Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
23. E. Grossi, R. Buresta, R. Abbiati, R. Cerutti, 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.
24. S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio, L.F. Dans. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD003048.
25. W. Höchter, G. Hagenhoff. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. Munch Med Wochenschr. 1990;(132):188–192.
26. S. Hempel, S.J. Newberry, A.R. Maher, Z. Wang, J.N.V. Miles, R. Shanman, 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.

27. L. Cimperman, G. Bayless, K. Best, A. Diligente, B. Mordarski, M. Oster, et al. A randomized, doubleblind, 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.
28. J.Z. Goldenberg, S.S.Y. Ma, J.D. Saxton, M.R. Martzen, P.O. Vandvik, K. Thorlund, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.
29. X. Shi, J. Zhang, L. Mo, J. Shi, M. Qin, X. Huang. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr; 98(15): e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180
30. Y. Dang, J.D. Reinhardt, X. Zhou, G. Zhang. 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.
31. V. Ojetti, G. Bruno, M.E. Ainora, G. Gigante, G. Rizzo, D. Roccarina, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381.
32. P. Ducrotté, P. Sawant, V. Jayanthi. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 14;18(30):4012–8. 41.
33. A.C. Ford, E.M.M Quigley, B.E. Lacy, A.J. Lembo, Y.A. Saito, L.R. Schiller, 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.
34. C.H. Choi, S.Y. Jo, H.J. Park, S.K. Chang, J.S. Byeon, S.J. Myung. 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.
35. P.J. Whorwell, L. Altringer, J. Morel, Y. Bond, D. Charbonneau, L. O’Mahony, 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.
36. P. Moayyedi, A.C. Ford, N.J. Talley, F. Cremonini, A.E. Foxx-Orenstein, L.J. Brandt, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010 Mar;59(3):325–32.
37. E. Jafari, H. Vahedi, S. Merat, S. Momtahn, A. Riahi. 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.

38. V. Lorenzo-Zúñiga, E. Llop, C. Suárez, B. Álvarez, L. Abreu, J. Espadaler, J. Serra. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014; 20(26): 8709-8716 DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709>
39. V. Ojetti, G. Ianaro, A. Tortora, G. D'Angelo, T.A. Di Rienzo, S. Bibbò, 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.