



Гастроэнтерология

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ AGA по применению пробиотиков

Руководство по клинической практике Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) о роли пробиотиков в лечении желудочно-кишечных расстройств.

Грейс Л. Су, Синтия В. Ко, Премисл Берчик, Ингве Фальк-Иттер, Шахназ Султан, Адам В. Вайзман и Ребекка Л. Морган
(*Grace L. Su, Cynthia W. Ko, Premysl Bercik, Yngve Falck-Ytter, Shahnaz Sultan, Adam V. Weizman, and Rebecca L. Morgan*)

Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Мичиганский университет, Анн-Арбор, штат Мичиган;

Отделение гастроэнтерологии, Система здравоохранения администрации ветеранов Анн-Арбор, Анн-Арбор, Мичиган;

Отделение гастроэнтерологии, Медицинская школа Университета Вашингтона, Сиэтл, Вашингтон;

Отделение гастроэнтерологии, Университет МакМастера, Гамильтон, Онтарио, Канада;

Отделение гастроэнтерологии, Западный резервный университет Кейза, Кливленд, Огайо;

Медицинский центр для ветеранов имени Луиса Стокса, Кливленд, Огайо;

Отделение гастроэнтерологии, Университет Миннесоты, Миннеаполис, Миннесота;

Отделение гастроэнтерологии, Больница Маунт Синай, медицинский факультет, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада;

Факультет методов исследования здравоохранения, доказательств и влияния, Университет МакМастера, Гамильтон, Онтарио, Канада.

Сокращения, используемые в данной работе:

AGA (АГА) - Американская гастроэнтерологическая ассоциация;

CI - доверительный интервал;

GRADE - оценка, разработка и оценка рекомендаций;

IBS(CPK) - синдром раздраженного кишечника;

MD - средняя разница;

NEC(НЕК) - некротизирующий энтероколит;

OR - отношение шансов;

RCT(РКИ) - рандомизированное контролируемое исследование;

RR - относительный риск.

Первоисточник:

© 2020 Институт AGA 0016-5085/\$36.00 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>

В данном документе представлены официальные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) о роли пробиотиков в лечении желудочно-кишечных расстройств. Руководство было разработано Комитетом по клиническим рекомендациям Института АГА и утверждено Советом управляющих АГА. К нему прилагается технический

обзор, содержащий подробный синтез доказательств, на основе которых были сформулированы эти рекомендации.ⁱ Чтобы лучше понять эти рекомендации, мы рекомендуем прочитать сопроводительный технический обзор. Разработка данного руководства и сопроводительного технического обзора была полностью профинансирована Институтом AGA без дополнительного внешнего финансирования. Члены группы по разработке руководства и группы по техническому обзору были отобраны Советом управляющих AGA после консультаций с Комитетом по клиническим руководствам с тщательным учетом всех рекомендаций Института медицины по разработке клинических руководств. В процесс разработки и рассмотрения также был включен представитель пациента, который не рекомендовал никаких изменений. Руководство и сопутствующий технический обзор прошли независимую экспертную оценку и 30-дневный период публичных комментариев; все комментарии были обобщены сотрудниками АГА и тщательно изучены и рассмотрены соответственно группой по руководству и группой по техническому обзору. Изменения были включены в пересмотренные документы, а в тех случаях, когда изменения не были приняты, был подготовлен продуманный ответный документ. В соответствии с политикой Комитета по клиническим рекомендациям, все клинические рекомендации ежегодно пересматриваются на заседании Комитета по клиническим рекомендациям AGA с целью получения новой информации. Следующее обновление этих рекомендаций ожидается через 3 года после публикации (2023).

В течение последних 20 лет растет признание и интерес к роли микробиома кишечника в здоровье желудочно-кишечного трактаⁱⁱ. Определенные Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций и Всемирной организацией здравоохранения как «живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточном количестве приносят пользу здоровью хозяина»ⁱⁱⁱ, пробиотики обещают стать эффективным способом изменения микробиома в наших интересах. Энтузиазм и популярность пробиотиков в обществе привели к созданию многомиллиардной индустрии во всем мире^{iv}.

Поскольку пробиотики не считаются лекарствами в США или Европе, их нормативный статус не такой, какой обычно сопровождает фармацевтическую продукцию. Эта отрасль в значительной степени не регулируется, и маркетинг часто ориентирован непосредственно на потребителей без предоставления прямых и последовательных доказательств эффективности^{v,vi}. Это привело к широкому распространению пробиотиков с противоречивыми доказательствами клинической эффективности^{vii}. По оценкам, в 2015 году 3,9 миллиона взрослых американцев в той или иной форме использовали пробиотики или пребиотики (питательные вещества, способствующие росту или полезным функциям полезных микроорганизмов)^{viii}, что в 4 раза больше, чем в 2007 году^{ix,x}. Учитывая широкое использование и часто необъективные источники информации, очень важно, чтобы врачи имели объективные рекомендации для своих пациентов о надлежащем использовании и назначении пробиотиков.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению пробиотиков при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, эти исследования были чрезвычайно разнообразны, включая различия в штаммах используемых микробов, дозах и способах применения, а также в методологии исследования, включая различия в представлении конечных точек и результатов. Кроме того, в большинстве исследований пробиотиков участвовало относительно небольшое количество пациентов по сравнению с исследованиями, изучающими эффекты фармакологических препаратов. Выводы, сделанные на основе мета-анализов или систематических обзоров, могут быть ошибочными, если различные исследования с разными группами пациентов, разными конечными точками и результатами, разными штаммами или комбинациями пробиотиков неправомерно сгруппированы вместе. В пределах одного вида различные штаммы могут иметь совершенно разную активность и биологические эффекты. Многие иммунологические, неврологические и биохимические эффекты микробиоты кишечника, вероятно, зависят не только от штамма, но и от дозы. Более того, комбинации различных штаммов микроорганизмов

также могут иметь совершенно разную активность, поскольку некоторые виды микроорганизмов зависят от взаимодействия между различными штаммами. При разработке данного руководства мы изучили доказательства, представленные в сопроводительном техническом обзоре, с учетом этих ограничений. Мы отдали приоритет заболеваниям, ассоциированным с *Clostridioides difficile*, воспалительным заболеваниям кишечника, синдрому раздраженного кишечника, инфекционному гастроэнтериту и некротизирующему энтероколиту (НЭК), поскольку это заболевания, при которых обычно рассматриваются пробиотики. Мы сосредоточились на важных для пациента результатах, таких как индукция и поддержание болезни, лечение болезни, профилактика сепсиса и смертность от всех причин.

Данное руководство было разработано с использованием процесса, описанного ранее^{xi}. Вкратце, процесс AGA по разработке руководства по клинической практике соответствует подходу «Градация рекомендаций по оценке, разработке и анализу» (GRADE) и лучшим практикам, изложенным Национальной академией наук (бывший Институт медицины)^{xii}. Априори, группа экспертов и методист руководства определили и сформулировали клинически значимые вопросы об использовании пробиотических препаратов для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (не пребиотиков). Каждый вопрос исследования определял популяцию, вмешательство, сравнение и важные для пациента результаты. Группа технического анализа сначала изучила и оценила соответствующие систематические обзоры, в которых рассматривались клинические вопросы, обновив высококачественные систематические обзоры до декабря 2018 года, чтобы, по возможности, включить их в рекомендации. В тех случаях, когда отсутствовали последние систематические обзоры или последние систематические обзоры не были признаны высококачественными, группа технического анализа проводила систематический обзор *de novo*. Результаты каждого систематического обзора были оценены с использованием подхода GRADE и представлены в виде профиля доказательств. 9 мая 2019 года состоялась личная встреча членов Группы по разработке руководящих принципов и авторов технического обзора для обсуждения результатов технического обзора. После этой встречи Группа по разработке руководства самостоятельно сформулировала рекомендации руководства; Группа технического обзора не участвовала в формулировании или окончательной доработке рекомендаций. Хотя качество доказательств (Таблица 1) было ключевым фактором при определении силы рекомендаций (Таблица 2), группа также учитывала баланс между пользой и вредом вмешательств, а также ценности и предпочтения пациентов, использование ресурсов (т. е. стоимость), справедливость в отношении здоровья, приемлемость и выполнимость (система «От доказательств к решению»). Рекомендации, определенность доказательств и сила рекомендаций обобщены в Таблице 3. Руководство и технический обзор прошли 30-дневный период публичных комментариев с 16 февраля 2020 года по 17 марта 2020 года. Сотрудники AGA обобщили комментарии, группа экспертов по руководству обдумала свои ответы и, при необходимости, внесла изменения в текст документа. Мы надеемся предоставить врачам четкие рекомендации по правильному использованию специальных пробиотиков в контексте конкретных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Целевая аудитория данного руководства включает медицинских работников, диетологов и пациентов. Руководство включает рекомендации для конкретных групп населения, включая взрослых, детей и новорожденных.

Таблица 1. Качество доказательств

Качество	Доказательство
Высокое	Мы полностью уверены, что истинный полученный результат близок к предварительной оценке результата.
Умеренное	Мы не полностью уверены в оценке результата. Истинный результат, скорее всего, близок к оценке, но есть вероятность, что он существенно отличается.
Низкое	Наша уверенность в оценке эффекта низка. Истинный результат может существенно отличаться от его оценки.
Очень низкое	Мы практически не уверены в оценке результата. Истинный результат, скорее всего, будет существенно отличаться от оценки.

Таблица 2. Сила рекомендаций

Сила рекомендации	Для пациента	Для врача
Высокая	Большинство людей в этой ситуации захотят принять рекомендованный курс действий, и лишь небольшая часть не захочет.	Большинство людей должны получить рекомендованный курс действий. Для того чтобы помочь людям принять решение в соответствии с их ценностями и предпочтениями, вряд ли потребуются формальные средства принятия решений.
Условная	Большинство людей в этой ситуации захотят использовать предложенный курс действий, но многие не захотят.	Для разных пациентов будут уместны разные варианты. Пособия по принятию решений могут быть полезны для помощи людям в принятии решений в соответствии с их ценностями и предпочтениями. Врачи должны рассчитывать на то, что им придется провести больше времени с пациентами, работая над принятием решения.

Таблица 3. Краткое изложение рекомендаций

Рекомендация	Сила рекомендации	Качество свидетельства
1. У пациентов с инфекцией <i>C. difficile</i> мы рекомендуем использовать пробиотики только в контексте клинического исследования.	Без рекомендации	Пробел в знаниях/нет информации
2. У взрослых и детей, получающих антибиотикотерапию, мы рекомендуем	Условно	Низкий уровень качества

<p>использовать <i>S. boulardii</i>; или комбинацию из двух штаммов <i>L. acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> LBC80R; или комбинацию из трех штаммов <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i> и <i>B. bifidum</i>; или комбинацию из четырех штаммов <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i>, <i>B. bifidum</i> и <i>S. salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i> в сравнении с другими пробиотиками.</p> <p>Ни один или другие пробиотики для профилактики инфекции <i>C. difficile</i>.</p> <p>Комментарий: Пациенты, которые придают большое значение потенциальному вреду (особенно те, кто страдает тяжелыми заболеваниями) или высоко ценят возможность избежать связанных с этим расходов и низко ценят незначительный риск развития <i>C. difficile</i> (особенно в амбулаторных условиях), вполне обоснованно выбирают отказ от пробиотиков.</p>		
<p>3. У взрослых и детей с болезнью Крона мы рекомендуем использовать пробиотики только в контексте клинического исследования.</p>	<p>Без рекомендации</p>	<p>Пробел в знаниях/недостаточно информации</p>
<p>4. У взрослых и детей с язвенным колитом мы рекомендуем использовать пробиотики только в контексте клинического исследования.</p>	<p>Без рекомендации</p>	<p>Пробел в знаниях/недостаточно информации</p>
<p>5. У взрослых и детей с резервуарным илеитом (<i>pouchitis</i>) мы рекомендуем комбинацию из 8 штаммов <i>L. paracasei</i> subsp <i>paracasei</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i>, <i>B. longum</i> subsp <i>longum</i>, <i>B. breve</i>, <i>B. longum</i> subsp <i>infantis</i> и <i>S. salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i> вместо отсутствия или других пробиотиков.</p> <p>Комментарий: Пациенты, для которых целесообразность и стоимость использования данной комбинации штаммов бактерий проблематична, могут обоснованно выбрать отсутствие пробиотиков.</p>	<p>Условно</p>	<p>Очень низкий уровень качества</p>
<p>6. У симптоматических детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника мы рекомендуем использовать пробиотики только в контексте клинического исследования.</p>	<p>Без рекомендации</p>	<p>Пробел в знаниях/недостаточно информации</p>

7. У детей с острым инфекционным гастроэнтеритом мы не рекомендуем использовать пробиотики.	Условно	Умеренный уровень качества
8. У недоношенных (гестационный возраст менее 37 недель) новорожденных с низкой массой тела мы рекомендуем использовать комбинацию <i>Lactobacillus spp</i> и <i>Bifidobacterium spp</i> (<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 и <i>B. longum subsp infantis</i> ; или <i>L. casei</i> и <i>B. breve</i> ; или <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. longum subsp infantis</i> , <i>B. bifidum</i> и <i>B. longum subsp longum</i> ; или <i>L. acidophilus</i> и <i>B. longum subsp infantis</i> ; или <i>L. acidophilus</i> и <i>B. bifidum</i> ; или <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 и <i>B. longum Reuter</i> ATCC BAA-999; или <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. animalis subsp lactis</i> и <i>B. longum subsp longum</i>), или <i>B. animalis subsp lactis</i> (включая DSM 15954), или <i>L. reuteri</i> (DSM 17938 или ATCC 55730), или <i>L. rhamnosus</i> (ATCC 53103 или ATC A07FA или LCR 35) для профилактики НЭК по сравнению с отсутствием пробиотиков и другими пробиотиками.	Условно	Умеренный/высокий уровень качества.

Кроме того, мы не смогли оценить жизнеспособность каждой формулы, о которой сообщалось в исследованиях, поскольку эта информация не была доступна в обычном режиме. Мы признаем, что разные производители используют различные процессы, что может повлиять на фактическое содержание используемого пробиотика, но это не входит в сферу применения данного руководства, поэтому мы представили подробные данные о каждом штамме, указанные в опубликованных отчетах. Когда информация была доступна, мы учитывали специфичность штамма при оценке результатов.

У пациентов с инфекцией *Clostridioides difficile* мы рекомендуем использовать пробиотики только в контексте клинического исследования. Нет рекомендаций, пробел в знаниях/недостаточно информации.

Поэтому AGA не дает рекомендаций по использованию пробиотиков для лечения инфекции *C. difficile*. Заболеваемость инфекцией *C. difficile* растет, и в 2011^{xiii} году в США было зарегистрировано почти полмиллиона случаев заражения, 13 из них с частотой рецидивов до 19,9%, что привело к 29 000 смертей. Трансплантация фекальной микробиоты высокоэффективна при лечении рецидивирующей инфекции *C. difficile*^{xiv}, но данные, подтверждающие применение пробиотиков при первичной или рецидивирующей инфекции *C. difficile*, менее убедительны.

Технический обзор выявил 5 плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих пробиотики в качестве дополнительного лечения к антибиотикам, в которых тестировались 4 различных состава пробиотиков. Популяции пациентов в разных исследованиях различались, включая пациентов с первичной инфекцией *C. difficile*, рецидивирующей инфекцией или с обеими инфекциями. Пробиотики или плацебо назначались вместе с метронидазолом или ванкомицином в низкой или высокой дозе. Из-за таких различий в результате исследований, а также в клинических результатах, данные были признаны слишком разнородными для объединения в анализ. Все 5 опубликованных исследований содержали неопределенный или высокий риск предвзятости в отношении контроля при оценке результатов и выборочной отчетности.

Исследуемые пробиотические препараты включали *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus plantarum* 299v, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 и комбинацию из 4 штаммов *Lactobacillus acidophilus* ATCC 700396, *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* ATCC 335, *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* ATCC SD5220 и *B. animalis* subsp *lactis* ATCC SD5219. В самом крупном исследовании с участием 134 пациентов сообщалось, что *S. boulardii* может оказывать благоприятное воздействие на прекращение (относительный риск [ОР], 1,33; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,02-1,74) и рецидив диареи (ОР, 0,59; 95% ДИ, 0,35- 0,98), однако качество доказательств было низким. Более мелкие исследования с *L. plantarum* 299v или комбинацией из 4 штаммов показали, что эти пробиотики также могут оказывать благоприятное воздействие на диарею, но доказательства были очень неопределенными, в то время как прием *L. rhamnosus* ATCC 53103 привел к увеличению рецидивов инфекции *C. difficile* по сравнению с плацебо (ОР, 2,63; 95% ДИ, 0,35-19,85). Общая убедительность доказательств по всем критическим результатам для пробиотиков, используемых в качестве дополнительного лечения инфекции *C. difficile*, была низкой. Кроме того, технический обзор выявил потенциальный риск предвзятости публикаций из-за множества зарегистрированных исследований, которые не были связаны с опубликованным отчетом. Хотя имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что некоторые пробиотики могут быть полезны для лечения *C. difficile*, необходимы дальнейшие исследования со стандартизированным дизайном исследования и большим количеством пациентов для определения этих пробиотиков, а также для определения того, какие группы пациентов могут получить пользу от этого вмешательства.

У взрослых и детей, получающих антибиотикотерапию, мы предлагаем использовать *S. boulardii*; или комбинацию из 2 штаммов *L. acidophilus* CL1285 и *Lactobacillus casei* LBC80R; или комбинацию из 3 штаммов *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* и *Bifidobacterium bifidum*; или комбинацию из 4 штаммов *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. bifidum* и *Streptococcus salivarius* subsp *thermophilus* по сравнению с отсутствием или другими пробиотиками для профилактики инфекции *C. difficile*.

Условная рекомендация, низкое качество доказательств.

Комментарий: Пациенты, которые придают большое значение потенциальному вреду (особенно пациенты с тяжелыми заболеваниями) или большое значение избеганию сопутствующих расходов и малое значение небольшому риску развития *C. difficile*

(особенно в амбулаторных условиях), вполне обоснованно выбирают отказ от пробиотиков.

AGA предлагает использовать определенные штаммы и комбинации штаммов пробиотиков для профилактики инфекции *C. difficile*. Хотя существует большое количество литературы, изучающей роль пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной инфекции *C. difficile*, исследования очень разнородны. Технический обзор выявил 39 исследований, которые ранее были оценены в Кокрановском обзоре, опубликованном в 2017 году^{xv}. Всего было включено 9955 пациентов, но изучаемые популяции были чрезвычайно разнообразны, включая взрослых и пожилых пациентов, использующих различные схемы приема антибиотиков в стационарных и амбулаторных условиях, которые имеют очень разные риски развития инфекции *C. difficile*. Кокрановский обзор показал, что пробиотики снижают общий риск развития инфекции *C. difficile* по сравнению с плацебо (ОР, 0,40; 95% ДИ, 0,30-0,52); однако положительный эффект был обусловлен популяцией пациентов с высоким риском развития инфекции *C. difficile*, а у пациентов с низким или исходным риском значимого эффекта не наблюдалось.

Технический обзор не выявил новых РКИ в период между Кокрановским обзором 2017 года и ноябрем 2018 года и поэтому оценил достоверность доказательств этих 39 исследований. Общая достоверность доказательств была понижена с умеренной до низкой из-за неясного или высокого риска предвзятости в большинстве исследований во всех областях для всех оцениваемых результатов. Некоторые исследования были опубликованы только в виде рефератов или ссылались на неопубликованные данные. Учитывалась предвзятость публикаций, поскольку большое количество зарегистрированных протоколов испытаний по данной теме не было связано с последующими рецензируемыми публикациями.

Анализ подгрупп отдельных пробиотических штаммов или комбинаций штаммов, которые могут иметь эффект по сравнению с плацебо, показал, что риск развития инфекции *C. difficile* снижается при приеме *S. boulardii* (ОР, 0,41; 95% ДИ, 0,22-0,79); комбинации двух видов *L. acidophilus* CL1285 и *L. casei* LBC80R (ОР, 0,22; 95% ДИ, 0,11-0,42); 3-штаммовая комбинация *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus* и *B. bifidum* (ОР, 0,35; 95% ДИ, 0,15-0,85); а также 4-штаммовая комбинация *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. bifidum* и *S. salivarius* subsp *thermophilus* (ОР, 0,28; 95% ДИ, 0,11-0,67), при этом общее качество доказательств было оценено как низкое. Следует отметить, что положительный эффект пробиотиков наблюдался в основном у пациентов с очень высоким риском развития инфекции *C. difficile* (>15% исходного риска) и что анализ большинства исследований имел широкий ДИ, включающий как потенциальную пользу, так и определенный вред. Таким образом, пациенты, которые придают большое значение избеганию финансовых затрат или потенциального вреда (особенно пациенты с ослабленным иммунитетом) и имеют низкий риск развития инфекции *C. difficile* (в основном амбулаторные пациенты в обществе), могут отказаться от использования пробиотиков.

У взрослых и детей с болезнью Крона AGA рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинического исследования.

Нет рекомендаций, недостаточно знаний.

AGA рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических исследований для взрослых и детей с болезнью Крона. Изменения микробиома кишечника у пациентов с болезнью Крона становятся все более изученными, и интерес к терапии на основе микробиоты, такой как пробиотики и трансплантация фекальной микробиоты, растет. Однако исследования пробиотиков для индукции или поддержания ремиссии при болезни Крона были ограничены небольшими размерами выборки, неоднородностью популяций пациентов, неоднородностью дизайна исследований и различиями в тестируемых пробиотических составах.

В техническом обзоре был проведен поиск исследований, посвященных как достижению, так и поддержанию ремиссии при болезни Крона у взрослых и детей. Было выявлено только одно исследование с участием 11 человек, посвященное индукции ремиссии у взрослых и детей. Это исследование не выявило доказательств пользы *L. rhamnosus* ATCC 53103 по сравнению с плацебо для индукции ремиссии (отношение шансов [OR], 0,80; 95% ДИ, 0,04-17,20), при этом ДИ был широким, что не исключало возможности пользы или вреда.

Было выявлено 11 исследований пробиотиков для поддержания ремиссии у взрослых и детей с болезнью Крона. Выявленные исследования были неоднородны по критериям включения, изучаемому пробиотику и дизайну исследования. Изучаемые пробиотические составы включали *Escherichia coli* Nissle 1917; *S. boulardii*; *L. rhamnosus* ATCC 53103; *Lactobacillus johnsonii* NCC 533; и 8-штаммовый пробиотик, состоящий из комбинации *L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* subsp *longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus*.

Кроме того, исследования различались по тому, была ли ремиссия вызвана медикаментозной или хирургической терапией, и только одно исследование включало детей. Наконец, некоторые исследования использовали мезаламин в качестве компаратора или допускали совместную терапию мезаламином в группе пробиотиков. Общих доказательств пользы пробиотической терапии для поддержания ремиссии не было.

Общее качество доказательств было оценено как низкое для индукции ремиссии и поддержания ремиссии. Учитывая небольшую общую выборку исследований, а также неоднородность популяций пациентов, изучаемых пробиотических штаммов и дизайна исследований, неясно, могут ли конкретные пробиотические штаммы быть полезными для индукции или поддержания ремиссии при болезни Крона. Необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных популяций пациентов с болезнью Крона, которым могут быть полезны пробиотики, а также наиболее эффективных пробиотических штаммов.

У взрослых и детей с язвенным колитом AGA рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинического исследования.

Нет рекомендаций, пробел в знаниях.

AGA рекомендует использовать пробиотики у взрослых и детей с язвенным колитом только в контексте клинического исследования. Как и в случае болезни Крона, интерес

к терапии язвенного колита на основе микробиоты растет. Однако имеющиеся доказательства ограничены из-за неоднородности дизайна исследований, популяций пациентов и конкретных пробиотиков, которые были изучены.

Технический обзор выявил 11 исследований по использованию пробиотиков для индукции ремиссии у взрослых и детей с язвенным колитом. Оцениваемые пробиотические препараты включали комбинацию из 3 штаммов *B. breve* Yakult, *B. bifidum* Yakult и *L. acidophilus*; *B. longum* Reuter ATCC ВАА-999; *E. coli* Nissle 1917; *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730; и комбинация из 8 штаммов *L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. longum* subsp *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus*. Сравнительные характеристики варьировались в разных исследованиях, а в некоторых исследованиях включали мезаламин.

Четыре исследования сравнивали комбинацию из 8 пробиотиков с мезаламином или бальзамидом для индукции ремиссии, предполагая потенциальную пользу, но с очень низкой степенью достоверности доказательств (ОР, 1,72; 95% ДИ, 0,78-3,32). В двух исследованиях изучалась эффективность перорального приема *E. coli* Nissle 1917 по сравнению с мезаламином по данному показанию, что также свидетельствует о неопределенной пользе (ОР, 0,86; 95% ДИ, 0,49-1,49). В одном из этих исследований также допускалось дополнительное лечение стероидами и гентамицином, а в другом - совместная терапия топическим преднизолоном. Одно исследование ректального введения *E. coli* Nissle 1917 не показало явных доказательств пользы по сравнению с плацебо. Ректально вводимый *L. reuteri* ATCC 55730 был протестирован у детей, что позволило предположить увеличение частоты клинического ответа по сравнению с плацебо (ОР, 1,83; 95% ДИ, 1,14-2,92). Другие пробиотики были протестированы только в единичных исследованиях, в которых не было продемонстрировано преимуществ в достижении ремиссии.

Технический обзор выявил 6 исследований пробиотиков для поддержания ремиссии при язвенном колите. Два исследования *E. coli* Nissle 1917 и одно исследование *L. rhamnosus* ATCC 53103 (ОР, 0,82; 95% ДИ, 0,60-1,11) не показали явного преимущества пробиотика по сравнению с мезаламином для поддержания ремиссии. Кроме того, по сравнению с плацебо, комбинация двух штаммов *L. acidophilus* LA-5 и *B. animalis* subsp *lactis* Bb12; комбинация двух штаммов *B. breve* Yakult и *L. acidophilus*; и комбинация трех штаммов *Enterococcus faecalis* T-111, *Clostridium butyricum* TO-A и *Bacillus mesentericus* TO-A не показали никаких доказательств пользы для данного показания, хотя эти составы были протестированы только в единичных исследованиях.

Общее качество доказательств применения пробиотиков для введения или поддержания ремиссии при язвенном колите было оценено как низкое. Имеющиеся данные ограничены небольшими размерами выборки, различиями в популяциях пациентов, вариативностью дизайна исследований и неоднородностью используемых пробиотиков. Наиболее широко протестированным составом была комбинация из 8 штаммов *L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. longum* subsp *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus* для индукции ремиссии, хотя даже в этом случае доступные исследования

были ограничены возможностью предвзятости, а объединенные результаты не показали доказательств пользы. Необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных групп пациентов, которым лечение пробиотиками может принести наибольшую пользу, а также для определения наиболее эффективных составов пробиотиков.

У взрослых и детей с резервуарным илеитом AGA предлагает использовать комбинацию из 8 штаммов *L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. longum* subsp *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus* вместо отсутствия или других пробиотиков.

Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств.

Комментарий: Пациенты, для которых целесообразность и стоимость использования такой комбинации штаммов бактерий проблематична, могут обоснованно выбрать отсутствие пробиотиков.

AGA предлагает использовать комбинацию из 8 штаммов *L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. longum* subsp *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus* вместо отсутствия или других пробиотиков у пациентов с резервуарным илеитом (*pouchitis*). Резервуарный илеит является частым послеоперационным осложнением после тотальной проктоколэктомии и анастомоза подвздошно-анального углубления при язвенном колите, и в его патогенезе предполагается роль микробиоты кишечника. Была предложена возможность микробиота-направленной терапии этого заболевания.

Технический обзор выявил 7 исследований пробиотиков для лечения или профилактики резервуарного илеита (*pouchitis*) у взрослых пациентов с илеальным мешочком-анастомозом для лечения язвенного колита. 8-штаммовый пробиотический состав для поддержания ремиссии при хроническом резервуарном илеите был протестирован в 2 исследованиях, включавших в общей сложности 76 пациентов, с потенциальным преимуществом в доле пациентов, сохранивших ремиссию в течение 12 месяцев, по сравнению с плацебо (ОР, 20,24; 95% ДИ, 4,28-95,81, низкая степень достоверности доказательств). Два дополнительных исследования позволили предположить пользу той же комбинации из 8 штаммов для профилактики начального эпизода острого резервуарного илеита (*pouchitis*), но с очень низкой степенью достоверности доказательств (ОР для отсутствия эпизодов резервуарного илеита (*pouchitis*), 1,29; 95% ДИ, 1,03-1,61). Единичные исследования *L. rhamnosus* ATCC 53103, *B. longum* Reuter ATCC ВАА- 999 и *S. butyricum* CBM 588 не показали четких доказательств пользы для лечения или профилактики резервуарного илеита, хотя размеры выборок были крайне малы во всех доступных исследованиях.

Общее качество доказательств было оценено как очень низкое из-за риска предвзятости, небольшого размера выборки и неоднородности популяций пациентов и тестируемых вмешательств. Большинство доказательств было получено в исследованиях 8-штаммовой комбинации пробиотиков: *L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. longum* subsp *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus*. Другие пробиотические формулы нуждаются в дальнейших испытаниях для данного показания. Также неясно, применимы ли эти результаты к детям или к пациентам, перенесшим подвздошно-

прямокишечный анастомоз, по поводу других заболеваний, кроме хронического язвенного колита, таких как семейный аденоматозный полипоз.

У симптоматических детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника мы рекомендуем использовать пробиотики только в контексте клинического исследования. Нет рекомендаций.

AGA не дает рекомендаций по применению пробиотиков у детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Хотя существует множество исследований, посвященных этому вопросу, они отличаются значительной неоднородностью в плане дизайна исследования, результатов и используемых пробиотиков.

Технический обзор выявил в общей сложности 76 РКИ, в которых использовались 44 различных пробиотических штамма или их комбинации. Большинство исследований, в которых сообщалось о положительных результатах, были получены из одного РКИ. Только 2 препарата (*S. boulardii* и комбинация из 8 штаммов) имели более 1 РКИ, в которых оценивался один и тот же результат, что позволило провести комбинированный анализ. В трех исследованиях *S. boulardii* тестировали на 232 взрослых с СРК, и хотя в этих исследованиях использовались разные показатели, все они показали, что оценка боли в животе не отличалась между теми, кто принимал *S. boulardii*, и теми, кто принимал плацебо. Два РКИ протестировали комбинацию из 8 штаммов (*L. paracasei* subsp *paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *B. longum* subsp *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp *infantis* и *S. salivarius* subsp *thermophilus*) у 73 взрослых с СРК и абдоминальной болью, и хотя в результате было продемонстрировано снижение балла абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале (среднее снижение, 3. 78; 95% ДИ, 4,93-2,62), общий размер выборки был небольшим, и существовал неясный риск отбора, отчетности и смещения обнаружения. Кроме того, среди пациентов были разные подтипы СРК.

В остальных исследованиях большинство единичных РКИ с использованием различных пробиотиков и комбинаций пробиотиков различной продолжительности сообщили о некоторой пользе, но размеры выборок были относительно небольшими, а также имелись значительные различия в субъектах и дизайне исследований. Общее качество доказательств было очень низким. Также существует значительная обеспокоенность по поводу предвзятости публикаций, поскольку группа технического обзора обнаружила множество зарегистрированных протоколов, в которых не было рецензируемых публикаций или результатов, которые были бы доступны общественности. Несмотря на значительный интерес и потенциал для использования пробиотиков при СРК, необходимы дальнейшие исследования для прояснения этого важного вопроса.

У детей с острым инфекционным гастроэнтеритом мы не рекомендуем использовать пробиотики.

Условная рекомендация, умеренное качество доказательств.

AGA предлагает не использовать пробиотики у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом в США и Канаде. Большинство данных, подтверждающих применение пробиотиков у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом, были получены в

исследованиях, проведенных за пределами США и Канады, а 2 высококачественных исследования, проведенных в США и Канаде, не показали никакой пользы.

Технический обзор выявил 89 исследований, 58 из которых были включены в Кокрановский обзор, опубликованный в 2010 году, а 31 дополнительное исследование было опубликовано после 2010 года. Большинство исследований, показавших пользу пробиотиков, были опубликованы в Индии, Италии, Польше, Турции и Пакистане и имели 1 или более замечаний относительно риска необъективности.¹ Из 89 исследований в 58 в качестве результата указывалась продолжительность диареи. Если объединить эти 58 исследований, в которых использовались различные штаммы пробиотиков, то средняя продолжительность диареи сократилась на 21,91 часа (95% ДИ, 16,17-27,64 часа), но уровень доказательности был низким. Наиболее часто изучаемым пробиотиком был *S. boulardii*, который использовался в 21 РКИ. Только 9 исследований сообщили о средней продолжительности диареи, которая сократилась на 28,9 часа (95% ДИ, 16,78-41,03 часа), но уровень доказательности был очень низким. Вторым наиболее часто используемым штаммом был *L. rhamnosus* ATCC 53103, который оценивался в 19 РКИ. Из этих 19 РКИ в 14 исследованиях в качестве результата была указана средняя продолжительность диареи, которая сократилась на 23,13 часа (95% ДИ, 12,33-33,94 часа).

Хотя некоторые штаммы бактерий сокращали продолжительность диареи у детей, в Северной Америке проводилось мало исследований до двух последних многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных Сетью прикладных исследований педиатрической неотложной помощи и Канадской сетью исследований педиатрической неотложной помощи. В этих исследованиях приняли участие 943 и 827 детей из 10 и 6 отделений неотложной помощи в США и Канаде, соответственно. В американском исследовании использовался *L. rhamnosus* ATCC 53103, а в канадском - комбинация *L. rhamnosus* R0011 и *Lactobacillus helveticus* R0052 в течение 5 дней. Ни одно из них не показало преимущества в возникновении умеренного или тяжелого гастроэнтерита между группами плацебо и пробиотиков. Два дополнительных исследования в США и Канаде с использованием тех же штаммов бактерий подтвердили отсутствие пользы. Учитывая вероятные различия в генетике хозяина, диете, санитарии и эндемичных энтеропатогенах между Северной Америкой и другими регионами мира, а также различные причины острого инфекционного гастроэнтерита у детей, мы не считаем, что исследования, проведенные в других регионах, могут быть обобщены для населения, обслуживаемого АГА, и поэтому не рекомендуем использовать пробиотики при остром инфекционном гастроэнтерите у детей.

У недоношенных (гестационный возраст менее 37 недель) новорожденных с низкой массой тела при рождении рекомендуется использовать комбинации:

- ***Lactobacillus spp* и *Bifidobacterium spp* (*L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum subsp infantis*;**
- **или *L. casei* и *B. breve*;**
- **или *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum subsp infantis*, *B. bifidum* и *B. longum subsp longum*;**
- **или *L. acidophilus* и *B. longum subsp infantis*;**
- **или *L. acidophilus* и *B. bifidum*;**

- или *L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum* Reuter ATCC BAA-999;
- или *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis subsp lactis* и *B longum subsp longum*),
- или *B. animalis subsp lactis* (включая DSM 15954),
- или *L. reuteri* (DSM 17938 или ATCC 55730),
- или *L. rhamnosus* (ATCC 53103 или ATC A07FA или LCR 35)

по сравнению с отсутствием и другими пробиотиками. Условная рекомендация, умеренное/высокое качество доказательств.

AGA предлагает использовать определенный пробиотический штамм или комбинацию штаммов для профилактики НЭК у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 37 недель и низкой массой тела при рождении. Преждевременные роды - распространенное явление, которое ежегодно происходит у 10% новорожденных в США и у 15 миллионов беременных во всем мире. У недоношенных новорожденных повышен риск смертности и многочисленных заболеваний, включая НЭК. НЭК является наиболее важной неотложной желудочно-кишечной патологией среди недоношенных новорожденных, характеризующейся некрозом слизистой оболочки или даже более глубоких отделов кишечника с распространенными долгосрочными последствиями, включая синдром короткого кишечника и нарушение нейроразвития. Микробиота у младенцев с НЭК отличается от здоровых младенцев, что дает основание для проведения микробиота-ориентированного лечения.

В техническом обзоре представлены результаты недавнего систематического обзора и сетевого мета-анализа, в котором оценивалась роль пробиотиков в профилактике смертности и заболеваемости у недоношенных детей^{xvi}. Всего было включено 63 исследования, сравнивающих одно- и многоштаммовые пробиотики с плацебо у пациентов с тяжелым НЭК, и оценивались различные исходы, такие как смертность от всех причин, тяжелый НЭК (стадия II или выше), сепсис, подтвержденный культурой, и продолжительность госпитализации.

Комбинации *Lactobacillus* spp и *Bifidobacterium* spp (*L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum subsp infantis*; или *L. casei* и *B. breve*; или *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum subsp infantis*, *B. bifidum* и *B. longum subsp longum*; или *L. acidophilus* и *B. longum subsp infantis*; или *L. acidophilus* и *B. bifidum*; или *L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum* Reuter ATCC BAA-999; или *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis subsp lactis* и *B. longum subsp longum*; или *B. animalis subsp lactis* [включая DSM 15954], или *L. reuteri* [DSM 17938 или ATCC 55730], или *L. rhamnosus* [ATCC 53103 или ATC A07FA или LCR 35]) снизили смертность от всех причин по сравнению с плацебо (ОР, 0,56, 95% ДИ, 0,39-0,80), в то время как тяжелая НЭК была снижена комбинациями *Lactobacillus* spp и *Bifidobacterium* spp (*L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum subsp infantis*; или *L. casei* и *B. breve*; или *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum subsp infantis*, *B. bifidum* и *B. longum subsp longum*; или *L. acidophilus* и *B. longum subsp infantis*; или *L. acidophilus* и *B. bifidum*; или *L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum* Reuter ATCC BAA-999; или *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis subsp lactis* и *B. longum subsp longum*; ОР, 0,35; 95% ДИ, 0,20-0,59), *B. animalis subsp lactis* (включая штамм DSM 15954; ОР, 0,31; 95% ДИ, 0,13-0,74), *L. reuteri* (DSM 17938 или ATCC 55730; ОР, 0,55; 95% ДИ, 0,34-0,91) или *L. rhamnosus* (ATCC 53103 или ATC A07FA или LCR 35; ОР, 0,44; 95% ДИ, 0,21-0,90), все подтверждены доказательствами умеренного или высокого качества.

Качество доказательств в поддержку благоприятного воздействия комбинаций *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp и *Enterococcus* spp было низким или очень низким (*L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *longum* и *E. faecalis*; или *L. gasseri* РТА-5845, *B. longum* subsp. *infantis* РТА-5843, и *E. faecium* РТА-5844; или *L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *longum*, и *E. faecium*; или *L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *infantis*, и *E. faecalis* (ОР, 0,28; 95% ДИ, 0,16-0,49), комбинации *Bifidobacterium* spp и *S. salivarius* subsp. *thermophilus* (*B. longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum* и *S. salivarius* subsp. *thermophilus*; или *B. longum* subsp. *infantis* DSM 33361, *B. animalis* subsp. *lactis* DSM 15954 и *S. salivarius* subsp. *thermophilus* ТН-4) (ОР, 0,38; 95% ДИ, 0,19-0,75) или *B. subtilis* и *E. faecium* (ОР, 0,23; 95% ДИ, 0,08-0,63) в северном снижении НЭЖ по сравнению с плацебо.

Комбинации *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp и *S. boulardii* (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. longum* subsp. *longum* и *S. boulardii*; или *L. acidophilus*, *B. bifidum* и *S. boulardii*) сократили количество дней до полного энтерального питания (средняя разница [MD], -3,30; 95% ДИ, -5,91 -0,69), что подтверждается доказательствами умеренного или высокого качества. Аналогичный эффект, хотя и на основе доказательств низкого или очень низкого качества, был продемонстрирован комбинациями *Lactobacillus* spp и *Bifidobacterium* spp (*L. casei* и *B. breve*; или *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum* и *B. longum* subsp. *longum*; или *L. acidophilus* и *B. bifidum*; или *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis* subsp. *lactis* и *B. longum* subsp. *longum*; MD, -2,15; 95% ДИ, -3,78 до -0,51), или с *L. reuteri* (DSM 17938 или ATCC 55730 (MD, -2,62; 95% ДИ, -4,53 до -0,71). Наконец, *B. animalis* subsp. *lactis* и *L. reuteri* (DSM 17938 или ATCC 55730) значительно сокращали продолжительность госпитализации на основании доказательств умеренного или высокого качества (MD, -13,00; 95% ДИ, -22,71 до -3,29 и MD, -7,89; 95% ДИ, -11,60 до -4,17, соответственно).

Обсуждение

Микробиом кишечника играет важную роль в здоровье и болезни желудочно-кишечного тракта, а пробиотики представляют собой перспективный способ терапевтического воздействия. Как указано в сопроводительном техническом обзоре, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что использование определенных пробиотических штаммов или комбинаций пробиотических штаммов может предотвратить инфекции *C. difficile* у взрослых и детей, получающих антибиотикотерапию. Однако качество доказательств было низким, а информация о потенциальном вреде не всегда была согласованной. Таким образом, для пациентов, которые придают большое значение предотвращению потенциального вреда, особенно для пациентов с тяжелыми заболеваниями или иммуносупрессией, было бы разумно отказаться от использования пробиотиков. Несмотря на наличие данных о применении пробиотиков для профилактики *C. difficile*, технический обзор выявил значительный пробел в знаниях об использовании пробиотиков для лечения *C. difficile* и рекомендовал эту область для дальнейшего изучения. Аналогичные пробелы в знаниях существуют в отношении применения пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника и воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). В подгруппе пациентов с резервуарным илеитом (*pouchitis*) имеющиеся данные свидетельствуют в пользу использования комбинации из 8 штаммов (*L. paracasei* subsp.

paracasei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbrueckii subsp bulgaricus, B. longum subsp longum, B. breve, B. longum subsp infantis и S. salivarius subsp thermophilus), если возможность приобретения комбинации не является препятствием. У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 37 недель пробиотические штаммы B. animalis subsp lactis или L. reuteri (DSM 17938 или ATCC 55730) или L. rhamnosus (ATCC 53103 или ATC A07FA или LCR 35) или комбинация Lactobacillus spp и Bifidobacterium spp (L. rhamnosus ATCC 53103 и B. longum subsp infantis; или L. casei и B. breve; или L. rhamnosus, L. acidophilus, L. casei, B. longum subsp infantis, B. bifidum и B. longum subsp.

longum; или L. acidophilus и B. longum subsp infantis; или L. acidophilus и B. bifidum; или L. rhamnosus ATCC 53103 и B. longum Reuter ATCC BAA-999; или L. acidophilus, B. bifidum, B. animalis subsp lactis и B. longum subsp longum) может предотвратить развитие НЭК.

Однако для детей с острым гастроэнтеритом в Северной Америке современные данные не подтверждают необходимость использования пробиотиков. Хотя другие руководства общества^{xvii,xviii,xix} ранее рекомендовали использование пробиотиков в этой популяции, эти руководства были разработаны до публикации результатов двух крупных многоцентровых исследований в Северной Америке, которые стали доступны уже после того, как были сделаны рекомендации. Эта область требует дальнейшего изучения, а рекомендации будут меняться по мере получения большего количества прямых высококачественных данных.

Мы определили, что в этой очень перспективной и важной области исследований существуют значительные пробелы в знаниях в связи со значительной неоднородностью исследований и разнообразием изучаемых пробиотических штаммов. Отсутствие последовательной отчетности о вреде затрудняет оценку истинного вреда. Отсутствие сведений о производстве продукта препятствует проведению достоверных сравнений и снижает возможность получения определенных продуктов пациентами. Срочно необходимы будущие высококачественные исследования, которые устранят эти недостатки. Настоящие рекомендации будут пересмотрены и рассмотрены для обновления в течение 3-5 лет или раньше, если появятся данные, меняющие предыдущие результаты исследований.

Корреспонденция

Переписка по адресу: Председатель Комитета по клиническим рекомендациям AGA, Американская гастроэнтерологическая ассоциация, Национальный офис, 4930 Дель Рей Авеню, Бетесда, Мэриленд 20814. e-mail: clinicalpractice@gastro.org. факс: 301-654-5920.

Благодарности

В состав Комитета по клиническим рекомендациям входили: Шахназ Султан, MD, MHSc, AGAF, председатель; Карен Чачу, MD, PhD; Люкдэжон Дэй, MD, AGAF; Бенджамин Лебвол, MD, AGAF; Тирувенгадам Мунирадэ, MD, PhD, MRCP; Амит Патель, MD; Энн Ф. Пеери, MD; Raj Shah, MD; Harminder Singh, MD; Siddharth Singh, MD; Stuart J. Spechler, MD, AGAF; Grace L. Su, MD, AGAF; Aaron P. Thrift, BSc, PhD; Jennifer M. Weiss, MD, MS, AGAF; и Adam V. Weizman, MD.

В состав Руководящей группы вошли: Грейс Л. Су (председатель): Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Мичиганский университет, Энн-Арбор, штат Мичиган, и отделение гастроэнтерологии, Система здравоохранения администрации ветеранов Энн-Арбор, Энн-Арбор, штат Мичиган; Синтия В. Ко (член): Отделение гастроэнтерологии, Медицинская школа

Университета Вашингтона, Сиэтл, штат Вашингтон; Премисл Берчик (член): Отделение гастроэнтерологии, Университет МакМастера, Гамильтон, Онтарио, Канада.

Группа технической оценки включала: Ребекка Л. Морган (методист GRADE): Кафедра методов исследования здоровья, доказательств и воздействия, Университет МакМастера, Гамильтон, Онтарио, Канада; Адам В. Вайзман (методист-стажер): Отделение гастроэнтерологии, больница Маунт Синай, медицинский факультет, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада; Пурна Кашьяп (эксперт по содержанию): Отделение внутренней медицины, клиника Майо, Рочестер, Миннесота; Джефффри А. Прейдис (эксперт по содержанию): Кафедра педиатрии, Медицинский колледж Бэйлора, Хьюстон, Техас.

Конфликты интересов

Эти авторы сообщают следующее: Премисл Берчик получил финансовую поддержку/вознаграждение от компаний Nestex, Allergan Canada, IM HealthScience и LUPIN Pharma Canada. Адам В. Вайзман получил финансовую поддержку/вознаграждение от AbbVie, Janssen Pharmaceutica, Takeda Pharmaceutical Company и Ferring Pharmaceuticals.

Остальные авторы не сообщают о каких-либо конфликтах. Все участники должны были заполнить заявление о раскрытии информации. Эти декларации хранятся в штаб-квартире Института Американской гастроэнтерологической ассоциации в Бетесде, штат Мэриленд, и соответствующие декларации публикуются вместе с докладом.

Ссылки:

- ¹ Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, et al. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:724–754.
- ² Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16:605–616.
- ³ Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria; Cordoba, Argentina; October 1–5, 2001.
- ⁴ Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One* 2018;13: e0209205.
- ⁵ Caselli M, Cassol F, Calo G, et al. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? *World J Gastroenterol* 2013;19:1527–1540.
- ⁶ de Simone C. The unregulated probiotic market. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:809–817.
- ⁷ Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med* 2019;25: 716–729.
- ⁸ Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:303–310.
- ⁹ Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, et al. Probiotics and gastrointestinal conditions: an overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition* 2018;45:125–134 e11.
- ¹⁰ Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. *Natl Health Stat Report* 2015 Feb 10;(79):1–16.
- ¹¹ Sultan S, Falck-Ytter Y, Inadomi JM. The AGA Institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:329–332.
- ¹² Graham R, Mancher M, Dianne W, et al. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

-
- ¹³ Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825–834.
- ¹⁴ Vaughn BP, Rank KM, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: current status in treatment of GI and liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:353–361.
- ¹⁵ Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD006095.
- ¹⁶ Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight infants: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Gastroenterology 2020; 159:467–480.
- ¹⁷ Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. 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;59:132–152.
- ¹⁸ Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, 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; 58:531–539.
- ¹⁹ Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017;65:1963–1973.

Первоисточник: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>

Перевод и адаптация команды Доквей