

Пробиотики и пребиотики

Общие практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2011)

1. Пробиотики: общее представление

История и определения

Более ста лет назад Илья Мечников (выдающийся русский ученый, лауреат Нобелевской премии, профессор парижского Института Пастера) выдвинул предположение, что кисломолочные бактерии (КМБ) оказывают крайне благотворное влияние на здоровье, способное вести к долголетию. Он говорил, что «кишечную аутоинтоксикацию» и возникающее в результате этого старение организма можно подавить, воздействуя на микрофлору кишечника путем замены протеолитических микробов, например *Clostridium*, вырабатывающих в результате переваривания белков токсические вещества, включая фенолы, индолы и аммоний, на полезные микробы. Он разработал диету с включением кисломолочных продуктов, полученных путем сквашивания молока бактерией, названной им «болгарской палочкой».

В 1917 году, еще до открытия пенициллина Александром Флемингом, германский профессор Альфред Нисслъ выделил непатогенный штамм кишечной палочки (*Escherichia coli*) из кала солдата Первой мировой войны, у которого на фоне вспышки тяжелой эпидемии бактериальной дизентерии (шигеллеза) странным образом не развился энтероколит. Кишечные расстройства часто лечились жизнеспособными непатогенными бактериями, которые должны были изменить или заместить патогенную микрофлору кишечника. Штамм *Escherichia coli* Nissle 1917 – один из немногочисленных примеров пробиотика, не относящегося к группе КМБ.

Анри Тиссьер (Институт Пастера) впервые выделил бактерию *Bifidobacterium* из кала грудного младенца и назвал обнаруженный микроб *Bacillus bifidus communis*. Тиссьер заявил, что бифидобактерии смогут заменить протеолитические бактерии, которые вызывают диарею, и рекомендовал вводить бифидобактерии младенцам в случае развития диареи.

Термин «пробиотики» впервые был предложен в 1965 году ученые Лилли и Стилвелл; в противоположность антибиотикам пробиотиками называли факторы микробного происхождения, которые стимулируют рост других организмов (табл. 1). В 1989 году Рой Фуллер подчеркнул, насколько важно требование жизнеспособности для пробиотиков и выдвинул концепцию об их благотворном влиянии на организм хозяина.

Таблица 1. Определения, используемые международными научными ассоциациями в отношении пробиотиков и пребиотиков

Пробиотики	Живые микроорганизмы, которые оказывают благотворное влияние на здоровье хозяина, если вводить их в организм в разумных количествах
Пребиотики	Селективно ферментированные ингредиенты, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микрофлоры, оказывая тем самым благотворное влияние на здоровье хозяина
Синбиотики	Продукты, которые содержат как пробиотики, так и пребиотики

Что такое пробиотики?

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных продуктов, в том числе пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок.

Согласно функциональной классификации пробиотики являются непатогенными, нетоксикогенными, грамположительными ферментативными бактериями, которые связаны с выработкой молочной кислоты из углеводов, что делает их незаменимыми для ферментации пищевых продуктов. В эту группу включены виды *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Streptococcus thermophilus*. Поскольку род *Bifidobacterium* не связан с ферментацией продуктов и таксономически отделяется от других КМБ, обычно его не включают в эту группу. Многие пробиотики также представляют собой КМБ, но некоторые (например, определенные штаммы *E. coli*, спорообразующие и дрожжевые бактерии, используемые в качестве пробиотиков) ими не являются.

Чаще всего в качестве пробиотиков применяются штаммы лактобактерий (рис. 1) и бифидобактерий. Кроме того, в этой роли могут также выступать дрожжевые микроорганизмы *Saccharomyces cerevisiae*, а также некоторые штаммы кишечной палочки (*E. coli*) и палочковидных бактерий.

Ферментация – процесс, при котором микроорганизм трансформирует один пищевой продукт в другие, обычно посредством выработки молочной кислоты, этанола и других конечных продуктов метаболизма.

Кисломолочные бактерии, включая штаммы лактобактерий (*Lactobacillus*), которые тысячелетиями использовались человеком для консервации пищи путем ферментации, обладают двойственным эффектом: с одной стороны, выступают в роли ферментативных пищевых агентов, с другой – оказывают потенциальный оздоравливающий эффект. Тем не менее, строго говоря, термин «пробиотики» должен употребляться только в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях с участием людей пользу для здоровья человека. Ферментация пищевых продуктов придает им характерный вкус и снижает pH, что предотвращает заражение потенциальными патогенами. Ферментация применяется повсеместно для сохранения широкого спектра сельскохозяйственных продуктов (зерновых культур, корнеплодов, клубней, фруктов и овощей, молока, мяса, рыбы и т.д.).

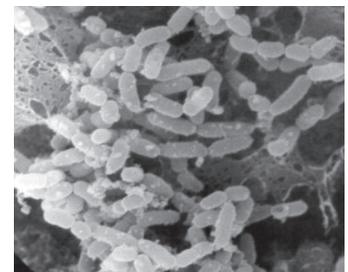


Рис. 1. Электронно-микроскопический снимок штамма *Lactobacillus salivarius* 118, адгезированной к клеткам Caco-2 (Neurogastroenterology and motility: официальный журнал Европейского общества по изучению желудочно-кишечной моторики – European Gastrointestinal Motility Society)

Пребиотики и синбиотики

Пребиотики – это пищевые вещества (преимущественно состоящие из некрахмалистых полисахаридов и олигосахаридов, плохо переваривающихся ферментами желудочно-кишечного тракта человека), которые питают определенную группу микроорганизмов, живущих в кишечнике. Избирательно стимулируют рост и метаболическую активность полезных бактерий.

В отличие от пробиотиков, большинство пребиотиков используются в качестве пищевых ингредиентов, например, в печенье, кашах, шоколаде, пастообразных смесях и молочных продуктах. Наиболее известные пребиотики:

- олигофруктоза;
- инулин;
- галакто-олигосахариды;
- лактулоза;
- олигосахариды грудного молока.

Лактулоза – это синтетический дисахарид, который применяется как лекарственный препарат для лечения запоров и печеночной энцефалопатии. Пребиотическая олигофруктоза в естественном виде присутствует во многих пищевых продуктах, например, в пшенице, луке, бананах, меде, чесноке и порее. Олигофруктозу можно выделить из корня цикория или синтезировать ферментативным путем из сахарозы.

Ферментация олигофруктозы в толстой кишке вызывает множество физиологических эффектов, в частности:

- повышение количества бифидобактерий в толстом кишечнике;
- увеличение качества всасывания кальция;
- увеличение объема каловых масс;
- уменьшение времени прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту;
- возможно, снижение уровня липидов в крови.

Увеличение количества бифидобактерий в толстом кишечнике оказывает благоприятный эффект на здоровье человека путем выработки компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижения уровня аммиака в крови и продукции витаминов и пищеварительных ферментов.

Синбиотики представляют собой правильно подобранную комбинацию пре- и пробиотиков. Синбиотический продукт демонстрирует как пребиотический, так и пробиотический эффекты.

Роды, виды и штаммы

Исследования пробиотиков дают основания говорить о наличии у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе КМБ или другим пробиотикам.

Обоснование штаммспецифичности наблюдаемого эффекта состоит в следующем:

- на каждый специфический штамм, перед поступлением содержащего его продукта в продажу, должны иметься письменные подтверждения его положительных эффектов для здоровья человека;

- результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов;
- исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в меньшей дозе.

В вопросе функциональной эффективности также должна рассматриваться роль веществ носителей/наполнителей. Некоторые эффекты не могут быть воспроизведены при использовании другого носителя/наполнителя, например, за счет уменьшения жизнеспособности штамма.

Пробиотический штамм идентифицируется по роду, виду и альфанумерологическому обозначению. В научном сообществе принята согласованная номенклатура микроорганизмов, например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG (табл. 2).

Таблица 2. Пример номенклатуры микроорганизмов

Род	Вид	Обозначение штамма
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG
<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>	DN-114 001

Маркетинговые и торговые названия не подпадают под регуляторное действие, поэтому компании могут называть пробиотики в своих продуктах по собственному усмотрению, например LGG.

2. Продукты, заявления о пользе для здоровья и коммерческая деятельность Рыночный потенциал

Наиболее известные продукты, содержащие пробиотики, пользуются огромным спросом в Европе, Азии и с недавнего времени – в других регионах мира. Этот маркетинговый успех будет способствовать активному потреблению продуктов и научно-исследовательской работе относительно новых продуктов.

Пробиотики часто рекомендуются диетологами, а иногда и самими врачами. На рынке представлено широкое разнообразие таких продуктов (рис. 2).

Пища → Замена продуктов → Пищевые добавки →
Нутрицевтики → Безрецептурные препараты →
Рецептурные лекарства

Рис. 2. Спектр вмешательств, которые могут влиять на здоровье и заболевание

Заявления о пользе для здоровья

Роль пробиотиков – помощь естественной микрофлоре кишечника. Некоторые препараты-пробиотики используются для профилактики диареи, вызванной применением антибиотиков, или в составе комплексного лечения вызванного антибиотиками дисбиоза кишечника. В проведенных исследованиях были показаны различные эффекты пробиотиков при многих желудочно-кишечных и внекишечных нарушениях, включая воспалительные заболева-

ния кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), вагинальные инфекции, а также благотворное влияние на иммунитет. Было показано, что некоторые пробиотики повышают выживаемость недоношенных новорожденных. Проводилось исследование некоторых пробиотиков в отношении их воздействия на течение атопического дерматита и осложнения цирроза печени. Имеются данные о клинической роли пробиотиков в снижении уровня холестерина, хотя результаты различных исследований противоречивы.

В целом, наиболее убедительные доказательства эффективности пробиотиков связаны с их применением для улучшения функции кишечника и стимулирования иммунной системы.

Обоснованность – исследования и доказательства

Утверждения об эффективности пробиотиков могут принимать различные формы, в зависимости от предполагаемого применения продукта. Чаще всего говорят о связи пробиотиков с нормальной структурой и функционированием человеческого организма, их называют «структурно-функциональными заявлениями». Часто их считают «мягкими» утверждениями, поскольку в них не упоминаются конкретные состояния или заболевания, именно поэтому необходимо получить научное обоснование для их подтверждения в виде согласованных результатов качественно выстроенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием людей. Хотя исследования *in vitro* и на животных моделях важны для выработки клинической стратегии, они не считаются достаточными для подтверждения заявлений о пользе продукта для здоровья.

Совет по сельскохозяйственным наукам и технологиям (www.cast-science.org) опубликовал статью по пробиотикам, в которой так представляется информация, необходимая по подтверждению заявлений об их пользе:

- следует считать неуместным применение термина «пробиотик» для продуктов, не имеющих четко описанных характеристик или не получивших обоснования к применению на основе результатов контролируемых исследований на людях;
- размах исследований по пробиотикам резко вырос в последние годы: в 2001–2005 гг. было проведено в четыре раза больше клинических исследований на людях по сравнению с 1996–2000 гг.;
- существует значительный разрыв для некоторых продуктов между тем, что доказано в исследованиях относительно их эффективности, и тем, о чем заявляется на рынке;
- имеются документированные свидетельства о несогласованности между тем, насколько препарат соответствует своей же инструкции по применению с учетом количества и типов присутствующих в нем жизнеспособных микроорганизмов, и тем количеством, которое необходимо для достижения благотворного влияния на здоровье человека;
- практические рекомендации для проверки научных доказательств по функциональным качествам и безопасности пробиотиков в пищевых продуктах, сформулированные рабочей группой ФАО/ВОЗ в 2002 г., должны служить

отправной точкой для правительственных организаций при выработке собственной политики в отношении новых пробиотических штаммов, которые применяются для использования в пищу населением;

- производителям предлагается указывать в инструкции род, вид и штамм каждого пробиотика, содержащегося в про-

Таблица 3. Примеры пробиотических штаммов в продуктах

Штамм (альтернативное обозначение)	Брендовое название	Производитель
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen	
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestle
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	<i>L. reuteri</i> Protectis	BioGaia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit и другие	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) Iyo	DiarSafe, Ultralevure и пр.	Wren Laboratories, Biocodex и пр.
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 и <i>L. reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Исследовано как смесь: VSL#3 (смесь одного штамма <i>Streptococcus thermophilus</i> , четырех штаммов <i>Lactobacillus</i> spp. и трех штаммов <i>Bifidobacterium</i> spp.)	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 и <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20		
Исследовано как смесь: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 и <i>L. rhamnosus</i> R0011	A' Biotica и др.	Institut Rosell
Исследовано как смесь: штаммы <i>Bacillus clausii</i> O/C, NR, SIN и T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

дукте, а также количество жизнеспособных клеток для каждого пробиотического штамма, которое сохранится в продукте к моменту окончания его срока годности.

Продукты: дозы и качество

Наиболее широко распространены формами пробиотиков служат молочные продукты и продукты, усиленные пробиотиками (табл. 3). Однако на рынке также имеются таблетки, капсулы и саше, в которых бактерии содержатся в лиофилизованной форме (высушенные путем сублимации).

Необходимая доза пробиотика значительно варьирует в зависимости от штамма и вида продукта. Хотя для многих продуктов, находящихся в свободной продаже (безрецептурные), доза составляет 1–10 млрд КОЕ, некоторые продукты эффективны в меньшей дозе, для других, наоборот, необходима существенно большая дозировка. Например, *Bifidobacterium infantis* 35624 показал эффективность в уменьшении симптомов СРК в дозе 100 млн КОЕ в сутки, в то время как в исследованиях продукта VSL#3 применяли саше с 300–450 млрд КОЕ 2 раза в сутки. Одну общую дозу пробиотика определить не представляется возможным; все дозы основываются на результатах исследований, показавших пользу для здоровья человека.

Несмотря на существующий научный консенсус, нет четкого правового определения термина «пробиотик». Минимальным критериям, которым должен соответствовать пробиотический продукт, признаны условия, требующие, чтобы пробиотик был:

- классифицирован по роду и штамму – исследования специфических пробиотических штаммов не могут применяться к любому продукту, заявленному на рынке как пробиотик;
- живым микроорганизмом;
- полученным в адекватной дозе, даже к концу срока реализации продукта (с минимальной вариабельностью между партиями товара);
- эффективным, что доказано контролируемыми исследованиями на людях;
- безопасным при использовании по изложенным показаниям.

Таблица 4. Информация о поставщиках пробиотиков и пребиотиков

Компания	Описание	Веб-сайт
BioGaia	Культура <i>Lactobacillus reuteri</i> производится в трех различных удобных формах: лиофилизированный порошок, лиофилизованные DVS-гранулы (Direct Vat Set) и замороженные шарики	www.biogaia.com
Bio K+	Изготовитель и продавец пробиотической смеси, включающей <i>L. acidophilus</i> и <i>L. casei</i>	www.biokplus.com
Chr. Hansen	Брендовая пробиотическая культура «nu-Irish», состоящая из ProbioTec, Yo-Fast и других видов культуры «nu-Irish» с хорошо изученным профилем вязкости, которая быстро переваривается	www.chr-hansen.com
Cerbios-Pharma	Производитель Enterococcus LAB SF 68	www.cerbios.ch
Danisco	Подразделение компании по разработке и составлению культур микроорганизмов производит, разрабатывает и продает стартовые культуры, питательные среды, коагулянты и ферменты для сыров, свежих молочных и других пищевых продуктов, а также поставляет пробиотические культуры для пищевых продуктов и добавок и натуральные защитные вещества для пищевых продуктов	www.danisco.com
Danone	Производитель нескольких видов ферментированных молочных продуктов, содержащих пробиотики	www.danone.com
DSM	Линия пробиотиков Lafi имеет такой состав, который гарантирует стабильность, выживаемость микроорганизмов и их определенную концентрацию, содержит <i>L. acidophilus</i> (Lafi L10), <i>L. casei</i> (Lafi L26) и <i>Bifidobacterium</i> (Lafi B94)	www.dsm.com
GTC Nutrition	Короткоцепочечные фруктозо-олигосахариды NutraFlora (scFOS) представляют собой натуральные пробиотические волокна, полученные из тростникового сахара или свежесквашенного сахара	www.gtcnutrition.com
Lallemand	Эта канадская компания поставляет пробиотики и биопродукты производителям диетологической и фармацевтической продукции, а также производителям функциональных продуктов питания	www.lallemand.com
National Starch	Брендовый продукт Hi-Maize содержит полученный из кукурузы резистентный крахмал, который обладает многими эффектами, включая пробиотическое действие на желудочно-кишечный тракт	www.hi-maize.com
Orafti	VeneoSynergy1 – это уникальный запатентованный обогащенный олигофруктозой инулиновый пребиотик, использовавшийся в знаменитом проекте SynCap по пробиотикам и раку толстой кишки	www.orafti.com
Probi	Эта биотехнологическая компания разрабатывает и патентует пробиотические штаммы, включая <i>L. plantarum</i> 299v и <i>L. rhamnosus</i> 271. <i>L. plantarum</i> 299 пока не поступил в свободную продажу, но находится на стадии лицензирования	www.probi.com
Procter & Gamble	«Align» – это пробиотическая пищевая добавка, производимая P&G. Капсулы «Align» содержат <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	www.aligngi.com
Sanofi-Aventis	Производитель штаммов <i>Bacillus clausii</i> O/C, NR, SIN и T, продающихся в Европе, Азии и Южной Америке под названием «Enterogermina»	www.sanofi-aventis.com
Sensus	Инулин Frutafit и фруктозо-олигосахариды (FOS) Frutalose – это растворимые диетические волокна с бифидогенными/пробиотическими свойствами, пригодные для включения в состав различных продуктов для обогащения их волокнами, для уменьшения количества калорий и замены сахара и жиров	www.sensus.us
Solvay	Производитель лактулозы (Дюфалак) для лечения запоров и печеночной энцефалопатии	www.solvay.com
Valio	Пробиотик <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG наиболее широко изучен во всем мире, недавно компания Danpon получила разрешение на его использование на рынке йогуртов в США. Семейство продуктов GEFILUS, содержащее LGG, имеется в продаже во всем мире	www.valio.fi
VSL Pharmaceuticals	VSL#3 представляет собой смесь 8 штаммов с 450 млрд живых бактерий в одном пакетике	http://www.vsl3.com
WinClove	Компания продает смеси пробиотических штаммов с разнообразными показаниями	www.winclove.com
Yakult	Производит пробиотические напитки, содержащие <i>L. Casei</i> Shirota	www.yakult.co.jp

Поскольку глобально утвержденных и/или принудительно принятых стандартов по составу продуктов и текстам инструкций не существует, производители (табл. 4) должны придерживаться целостного и согласованного подхода в составлении прописей препарата и инструкций по его применению с тем, чтобы потребитель мог доверять этой категории продукции.

Безопасность продукта

Некоторые штаммы лактобактерий и бифидобактерий являются нормальными, или естественным образом преходящими представителями кишечной флоры, и как таковые не вызывают признаков инфицирования или токсичности.

Традиционные кисломолочные бактерии с давних пор ассоциируемые с ферментированием пищи, в целом считаются безопасными для перорального употребления в составе пищевых продуктов и добавок здоровыми людьми в типично рекомендуемых дозах.

Во многих странах не существует специальных постановлений, регламентирующих применение диетических добавок, или они значительно менее строгие, чем в отношении рецептурных лекарственных препаратов.

По состоянию на данный момент в Федеральное агентство по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA) не поступало обращений (соответственно, Агентство не выработало определенного отношения к ним) с просьбой о разбирательстве относительно каких бы то ни было пробиотиков и их возможной связи со снижением риска определенных заболеваний. Структурно-функциональные заявления широко распространены в отношении пробиотиков, однако они не требуют одобрения к применению со стороны FDA.

Продукция из категории диетических добавок отличается разнообразием среди производителей, а иногда – диапазоном и составом продукции одного и того же производителя спустя какое-то время. Эффективность и побочные эффекты, вероятно, различаются между штаммами, продуктами, брендами и даже между различными партиями одного и того же продукта. Покупаемые продукты могут не соответствовать форме, использованной в исследованиях.

Долгосрочные эффекты большинства диетических добавок, за исключением витаминов и минералов, не известны. Многие диетические добавки не применяются длительно.

Недавно был поднят вопрос о безопасности в связи с применением в высоких количествах изолятов бактерий кишечной микрофлоры у пациентов с тяжелыми формами заболеваний. Использование пробиотиков для лечения больных людей ограничено штаммами и показаниями с доказанной эффективностью, о чем говорится в разделе 5. Тестирование или применение пробиотиков при других заболеваниях возможно только после одобрения этическим комитетом.

На основании превалирования лактобактерий как естественных представителей кишечной флоры в ферментированной пище, представления об отсутствии их токсичности и способности инфицировать, безопасность этих микроорганизмов была заново изучена, в результате чего их патогенный потенциал признан достаточно низким.

Исходя из отчета совместной рабочей группы ФАО/ВОЗ (2002), требуется мультидисциплинарный подход в оценке патологических, генетических, токсикологических, иммунологических, гастроэнтерологических и микробиологических аспектов безопасности применения новых пробиотических штаммов. Стандартная токсикологическая оценка и составление профиля безопасности считаются недостаточными, поскольку пробиотики должны выживать и/или расти в количестве, чтобы приносить пользу здоровью человека.

С научной точки зрения подходящее описание пробиотического продукта, которое должно быть отображено в инструкции по применению или на маркировке, содержит:

- указание рода и вида в соответствии с номенклатурой названий, применяемой в настоящее время в научной литературе;
- обозначение штамма;
- количество жизнеспособных бактерий каждого штамма к концу срока реализации;
- рекомендуемые условия хранения;
- показатели безопасности при условии применения согласно рекомендациям;
- рекомендуемая доза, которая должна основываться на индукции заявленного физиологического эффекта;
- точное описание физиологического эффекта в соответствии с существующими законами;
- контактная информация для пострегистрационного наблюдения.

3. Пробиотики: научные сведения

Микробная экосистема и иммунитет слизистой оболочки

Знания о микробном составе желудочно-кишечной экосистемы на фоне полного здоровья и при различных заболеваниях пока еще остаются очень ограниченными (табл. 5).

- Кишечник содержит огромное количество микроорганизмов – 100 000 млрд бактериальных клеток, обитающих в основном в толстой кишке и представленных сотнями видов бактерий. Многие бактериальные клетки, обнаруживаемые в анализах кала, не могут быть культивированы.
- На уровне видов и штаммов разнообразие микробного состава и различия в нем между людьми очень высока: каждый человек обладает своей индивидуальной карти-

Таблица 5. Локализация и распределение кишечной флоры человека

Желудок и двенадцатиперстная кишка	<ul style="list-style-type: none"> • Содержат небольшое количество микроорганизмов: <math>10^3</math> бактериальных клеток на 1 г содержимого • В основном это лактобактерии и стрептококки • Кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют большинство микробов, поступивших в организм с пищей • Фазовая пропульсивная моторная активность препятствует стабильной колонизации в просвете кишечника
Тонкая и подвздошная кишка	<ul style="list-style-type: none"> • Количество бактерий прогрессивно увеличивается от приблизительно 10^4 клеток в тонкой кишке до 10^7 клеток на 1 г содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки
Толстая кишка	<ul style="list-style-type: none"> • Значительное заселение анаэробов: 10^{12} клеток на 1 г содержимого кишечника

ной бактериальной среды, частично обусловленной генотипом хозяина, частично – первичной колонизацией организма при рождении по вертикальному пути передачи от матери к ребенку.

- У здорового взрослого человека состав кала на протяжении времени не меняется. Доминирующими типами бактерий в экосистеме кишечника являются: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, в меньшей степени – *Actinobacteria*.
- Кишечная флора человека формирует разнообразную и динамичную экосистему, включающую бактерии, археи (*Archaea*) и эукариоты (*Eukarya*), которые адаптировались к жизни на поверхности слизистой оболочки кишечника или в его просвете.

Нормальное взаимодействие между кишечными бактериями и хозяином представляет собой симбиоз. Важным фактором воздействия микрофлоры верхних отделов желудочно-кишечного тракта на иммунную функцию служит большое количество организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкой кишки (пейеровы бляшки). Их эпителий специально рассчитан на захват и отбор антигенов. Они содержат в себе зачаточные лимфоидные центры для возбуждения адаптивного иммунного ответа. В толстой кишке микроорганизмы могут пролиферировать с помощью ферментирования доступных веществ из пищи или эндогенной секреции субстрата.

Кишечник – это самый важный для иммунной функции орган человеческого тела; приблизительно 60% иммунных клеток организма находятся в его слизистой оболочке.

Иммунная система контролирует иммунный ответ на:

- белки, получаемые с пищей: профилактика пищевой аллергии;
- патогенные микроорганизмы: вирусы (ротавирус, полиовирус); бактерии (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium* и т.д.); паразиты (*Toxoplasma*).

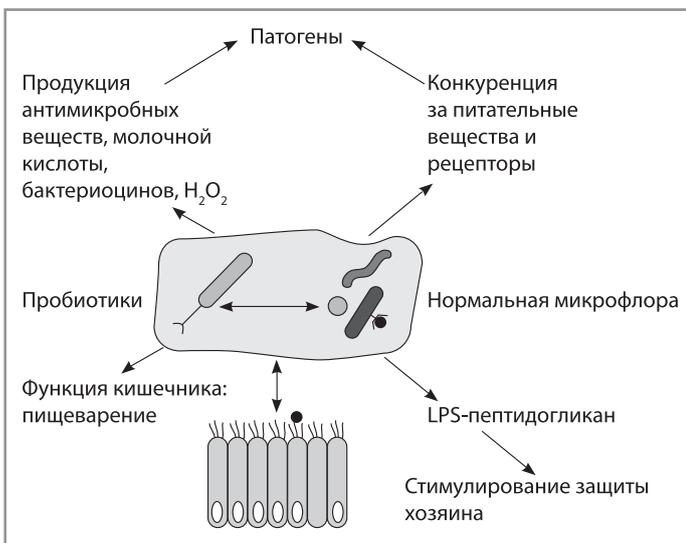


Рис. 3. Нормальная микрофлора и пробиотики взаимодействуют с хозяином в метаболической активности и иммунной функции и предотвращают колонизацию оппортунистических и патогенных микроорганизмов (журнал по медицине внутренних болезней издательства Blackwell Publishing Ltd.)

Таблица 6. Механизмы взаимодействия пробиотик–хозяин

Пробиотики	Механизм действия
Иммунологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Активация локальных макрофагов для повышения презентации антигенов В-лимфоцитам и повышения выработки секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно • Модулирование цитокиновых профилей • Индуцирует гипочувствительность к пищевым антигенам
Неиммунологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами • Изменение локальной pH для создания невыгодной местной окружающей среды для развития патогенов • Производство бактериоцинов для подавления патогенов • Устранение супероксидных радикалов • Стимуляция продукции эпителиального муцина • Усиление барьерной функции кишечника • Конкуренция с патогенами за адгезию • Модификация патогенных токсинов
Пребиотики	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, жировой метаболизм, абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg) • Усиление иммунитета хозяина (продукция IgA, цитокиновая модуляция и т.д.)

Механизм действия

Пребиотики влияют на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов (рис. 3). Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы посредством антагонизма и соперничества с потенциальными патогенами (табл. 6). Предполагается, что именно эти феномены вызывают преимущественную часть положительных эффектов, включая уменьшение частоты и тяжести диареи, которая и является одним из наиболее признанных показаний к применению пробиотиков. На моделях животных пробиотики уменьшают риск развития рака толстой кишки, вероятно, за счет их роли в подавлении активности определенных бактериальных ферментов, которые могут повышать уровень проканцерогенов, однако у человека этот факт не доказан.

Симбиоз между микрофлорой и хозяином может быть достигнут с помощью фармакологических или диетологических вмешательств в кишечную микробную экосистему с помощью про- или пребиотиков (см. рис. 3).

4. Клиническое применение

Ниже подытожены имеющиеся в настоящее время взгляды на клиническое использование различных пробиотиков или пребиотиков (в алфавитном порядке).

Аллергия

Наиболее существенные доказательства собраны относительно профилактики атопического дерматита при назначении определенных пробиотиков беременным женщинам и новорожденным детям в возрасте до 6 месяцев. Тем не менее, недавно проведенное клиническое исследование не подтвердило эти данные. Что касается лечения аллергических заболеваний,

получены результаты нескольких качественно выстроенных исследований об эффективности специфических пробиотических штаммов у пациентов с atopической экземой. Достаточно мало известно о влиянии пробиотиков на профилактику пищевой аллергии.

Воспалительные заболевания кишечника

Поушит

Получены весомые доказательства эффективности пробиотиков для профилактики первичного приступа поушита (VSL#3) – воспаления хирургического резервуара подвздошной кишки, а также для предотвращения рецидивов заболевания после достижения ремиссии благодаря антибиотикотерапии. Пробиотики могут быть рекомендованы пациентам с поушитом умеренной активности, а также в стадии ремиссии заболевания в качестве поддерживающей терапии.

Язвенный колит

Пробиотический штамм *E. coli* Nettle может быть эквивалентен месалазину в поддержании ремиссии язвенного колита. Пробиотическая смесь VSL#3 показала эффективность в индуцировании и поддержании в состоянии ремиссии язвенного колита легкой и средней степени тяжести у детей и взрослых.

Болезнь Крона

Результаты исследований эффективности пробиотиков при болезни Крона оказались разочаровывающими; недавно проведенный систематический обзор по кокрановской базе данных не обнаружил доказательств относительно эффективности пробиотиков в поддержании ремиссии болезни Крона.

Диарея

Лечение острой диареи

Различные пробиотические штаммы (табл. 7, 8), включая *L. reuteri* ATCC 55730, *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001 и *Saccharomyces cerevisiae* (*bouardii*) доказали свою эффективность в снижении тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей. Пероральное введение пробиотиков уменьшает длительность диарейной болезни у

Таблица 7. Показания к применению пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии в педиатрической практике, основанные на принципах доказательной медицины

Показания	Пробиотический штамм/пребиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности	Комментарии
Лечение острой инфекционной диареи у детей	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1a	Мета-анализ РКИ; рекомендации ESPGHAN/ESPID
	<i>Saccharomyces boulardii</i> , штамм <i>S. cerevisiae</i>	200 мг 3 раза в сутки	1a	Мета-анализ РКИ; рекомендации ESPGHAN/ESPID
	Индийский дахи (йогурт), содержащий <i>Lactococcus lactis</i> , <i>L. lactis cremoris</i> и <i>Leuconostoc mesenteroides cremoris</i>	По 10 ¹⁰ КОЕ каждого штамма, 2 или 3 раза в сутки	2b	
Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей	<i>S. boulardii</i> , штамм <i>S. cerevisiae</i>	250 мг, 2 раза в сутки	1a	Мета-анализ РКИ
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ КОЕ, 1 или 2 раза в сутки	1b	
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ +10 ⁶ КОЕ/г по формуле		
	<i>L. rhamnosus</i> (штаммы E/N, Оху и Pen)	2 × 10 ¹⁰ , 2 раза в сутки	1b	
Профилактика внутрибольничной диареи	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁸ +10 ⁷ КОЕ/г по формуле	1b	
Профилактика распространенных внебольничных желудочно-кишечных инфекций	<i>L. casei</i> DN-114 001 в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в сутки	1b	
	<i>B. lactis</i> Bb-12 или <i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ⁷ КОЕ/г порошковой формулы	1b	
	<i>L. casei</i> Shirota в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в сутки	1b	
Адьювантная терапия при эрадикации <i>H. pylori</i>	<i>L. casei</i> DN-114 001 в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ –10 ¹² КОЕ, ежедневно, в течение 14 дней	1b	Пробиотик назначался вместе с 7-дневным курсом трехкомпонентной терапии (омепразол, амоксициллин, кларитромицин)
Уменьшение некоторых симптомов при функциональных кишечных расстройствах	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1a	Мета-анализ РКИ
	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
Кишечные колики у детей	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных	<i>B. bifidum</i> NCDO 1453, <i>L. Acidophilus</i> NCDO 1748	По 10 ⁹ КОЕ каждого штамма, 2 раза в сутки	1b	Мета-анализ совокупных данных из РКИ, которые изучали различные пробиотические препараты, подтверждает значимое положительное воздействие пробиотических добавок по снижению смертности и заболеваемости у недоношенных детей
	Infloran®: <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	По 10 ⁸ КОЕ каждого штамма, 2 раза в сутки	1b	
	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>	По 10 ⁹ КОЕ каждого штамма, 1 раз в сутки	1b	
Лечение язвенного колита легкой степени	Смесь VSL#3	4 до 9 × 10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	

детей приблизительно на одни сутки.

Опубликовано несколько мета-анализов, которые показывают убедительность и состоятельность результатов контролируемых

клинических исследований в систематических обзорах, что позволяет говорить о безопасности и эффективности применения пробиотиков. Данные, полученные в исследованиях вирусного гастроэнтерита, более убедительны, чем по бактериальной или паразитарной инфекциям. Механизм действия штаммспецифичный: имеются доказательства эффективности некоторых штаммов лактобактерий (например, *Lactobacillus casei* GG и *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) и *Saccharomyces boulardii*. Важным вопросом является время применения препаратов.

Профилактика острой диареи

Относительно профилактики диареи у детей и взрослых имеются только предполагаемые доказательства об эффективности *Lactobacillus GG*, *L. Casei* DN-114 001 и *Saccharomyces boulardii* в определенных специфических обстоятельствах (см. табл. 7, 8).

Антибиотикоассоциированная диарея

При антибиотикоассоциированной диарее имеются убедительные доказательства эффективности *S. boulardii* или *L. rhamnosus GG* у взрослых и детей, получающих антибиотики. В одном из исследований была показана эффективность *L. casei* DN-114 001 у госпитализированных взрослых пациентов для профилактики антибиотикоассоциированной диареи и диареи, вызванной *C. difficile*.

Диарея при радиационном лечении

Имеются несостоятельные исследовательские результаты относительно эффективности VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* или *Streptococcus thermophilus*) при лечении диареи на фоне радиационного лечения.

Иммунный ответ

Существуют только предполагаемые доказательства того, что некоторые штаммы пробиотиков и пребиотическая олигофруктоза эффективны относительно стимуляции иммунного ответа. Непрямые доказательства этого были получены в исследованиях, направленных на профилактику острых инфекционных заболеваний (внутрибольничная диарея у детей, зимняя эпидемия гриппа), а также в работах по оценке выработки антител в ответ на введение вакцин.

Таблица 8. Показания к применению пробиотиков и пребиотиков у взрослых в гастроэнтерологии, основанные на принципах доказательной медицины

Показания	Пробиотический штамм/пребиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности	Комментарии
Лечение острой диареи у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ КОЕ, 3 раза в сутки	1b	
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 или <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ КОЕ, 2 раза в сутки	2b	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> , штамм <i>S. cerevisiae</i>	10 ⁹ КОЕ в 1 капсуле по 250 мг, 2–6 капсул в сутки	1b	
Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у взрослых	<i>E. faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>S. boulardii</i> , штамм <i>S. cerevisiae</i>	1 г или 4×10 ⁹ КОЕ в сутки	1b	
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>L. casei</i> DN-114 001 в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>Bacillus clausii</i> (штаммы <i>Enterogermina</i>)	2×10 ⁹ спор, 3 раза в сутки	1b	
Профилактика диареи, вызванной <i>C. difficile</i> , у взрослых	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5×10 ¹⁰ КОЕ, 1 или 2 раза в сутки	1b	Штаммы вводились в капсулах или в составе кисломолочного продукта
	<i>L. casei</i> DN-114 001 в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> (штаммы <i>Cultech</i>)	По 2×10 ¹⁰ КОЕ каждого штамма, 1 раз в сутки	1b	Обозначения штаммов не представлено в работе
	Олигофруктоза	4 г 3 раза в сутки	1b	
	<i>L. rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ КОЕ каждого штамма, 1 раз в сутки	2b	Введение пробиотиков приводило к сокращению количества бактерий <i>C. difficile</i> в кале у людей пожилого возраста при отсутствии диареи
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5×10 ⁹ КОЕ, 1 или 2 раза в сутки	1b	
Вспомогательная терапия при эрадикации <i>H. pylori</i> у взрослых	<i>S. boulardii</i> , штамм <i>S. cerevisiae</i>	2–3×10 ⁹ КОЕ в течение 28 дней, потом еще 4 недели	1b	
	<i>L. rhamnosus</i> GG	6×10 ⁹ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>Bacillus clausii</i> (штаммы <i>Enterogermina</i>)	2×10 ⁹ спор, 3 раза в сутки	1b	
	<i>S. boulardii</i> , штамм <i>S. cerevisiae</i>	500 мг–1 г или 2–4×10 ⁹ КОЕ в сутки	1b	
	Кефир	250 мл 2 раза в сутки	2b	Улучшает показатели эрадикации (78% vs. 50%)
Уменьшение симптомов, связанных с плохой перевариваемостью лактозы	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ⁸ КОЕ в сутки	1b	
	Йогурт с живыми культурами <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	Не менее 10 ⁸ КОЕ каждого штамма на 1 г продукта	1a	Систематический обзор РКИ

Таблиця 8 (продолжение). Показания к применению пробиотиков и пребиотиков у взрослых в гастроентерологии, основанные на принципах доказательной медицины

Показания	Пробиотический штамм/ пребиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности	Комментарии
Уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ КОЕ, 1 раз в сутки	1b	
	<i>B. animalis</i> DN-173 010 в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
	<i>L. acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ КОЕ в сутки	2b	
	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. Breve</i> Bb99 и <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ¹⁰ КОЕ в сутки	1b	
	<i>B. longum</i> 101 (29%), <i>L. acidophilus</i> 102 (29%), <i>Lactococcus lactis</i> 103 (29%) и <i>S. thermophilus</i> 104 (13%)	10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в сутки	1b	
	Короткоцепочечные фруктозо-олигосахариды	5 г в сутки	2b	
	Галактоолигосахариды	3,5 г в сутки	2b	
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2×10 ⁹ КОЕ, 1 раз в сутки	2b	
Поддержание ремиссии при язвенном колите	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5×10 ¹⁰ живых бактерий, 2 раза в сутки	1b	
Лечение язвенного колита или pouchита легкой степени	Смесь VSL#3 из восьми штаммов (один <i>S. thermophilus</i> , четыре <i>Lactobacillus</i> , три <i>Bifidobacterium</i>)	2×9×10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
Профилактика и поддержание ремиссии при pouchите	Смесь VSL#3 из восьми штаммов (один <i>S. thermophilus</i> , четыре <i>Lactobacillus</i> , три <i>Bifidobacterium</i>)	2×4,5×10 ¹¹ КОЕ, 2 раза в сутки	1b	
Лечение запора	Лактулоза	20–40 г в сутки	1a	Обзор когортных исследований
	Олигофруктоза	>20 г в сутки	2a	
Лечение печеночной энцефалопатии	Лактулоза	45–90 г в сутки	1a	Систематический обзор РКИ
Профилактика распространенных инфекций у спортсменов	<i>L. casei</i> Shirota в кисломолочном продукте	10 ¹⁰ КОЕ, 1 раз в сутки	1b	

Мальабсорбция лактозы

Streptococcus thermophilus и *Lactobacillus delbrueckii* (подвид *bulgaricus*) улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, связанные с ее непереносимостью. Эти данные были подтверждены в ряде контролируемых исследований по употреблению йогуртов с живыми культурами.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Эффективность пробиотиков как варианта лечения не была достаточно доказана результатами рандомизированных клинических исследований.

Некротизирующий энтероколит

Клинические исследования показали, что вспомогательное применение пробиотиков снижает риск некротизирующего

энтероколита у недоношенных новорожденных. Систематические обзоры рандомизированных клинических исследований также показали снижение риска смерти в тех группах, где дети получали пробиотики. Число детей, которых нужно пролечить, чтобы предотвратить 1 смерть от любой причины с помощью лечения пробиотиками, составляет 20 человек.

Печеночная энцефалопатия

Пребиотики, такие как лактулоза, широко используются для профилактики и лечения этого осложнения цирроза печени. Минимальная печеночная энцефалопатия разрешается в 50% случаев при применении синбиотической смеси (4 штамма пробиотиков и 4 типа перевариваемой клетчатки, включая инулин и резистентный крахмал) в течение 30 дней.

Профилактика системных инфекций

Доказательств эффективности пробиотиков и синбиотиков у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии в реанимационных отделениях, в настоящий момент недостаточно.

Рак толстой кишки

В исследовании SYNCAN оценивали эффект олигофруктозы в сочетании с двумя пробиотическими штаммами у пациентов с риском развития рака толстой кишки. Результаты исследования позволяют предположить, что синбиотический препарат может уменьшать экспрессию биомаркеров рака толстой кишки.

Сердечно-сосудистые заболевания

Роль пробиотиков и пребиотиков в профилактических целях и для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на данный момент не доказана.

Синдром раздраженного кишечника

Несколько исследований продемонстрировали значительные терапевтические плюсы при применении пробиотиков по сравнению с плацебо. Уменьшение вздутия и метеоризма кишечника в результате применения пробиотиков является последовательной находкой в опубликованных исследованиях; некоторые штаммы могут уменьшать боль и в дополнение к этому улучшать общее самочувствие (*B. infantis* 35624). *Lactobacillus reuteri* могут ослаблять колики в течение недели применения –

это показало недавно проведенное исследование, в котором участвовало 90 новорожденных на грудном вскармливании, страдавших кишечными коликами. В целом, данные литературы позволяют предположить, что некоторые пробиотики смягчают симптомы при функциональной боли в животе.

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Некоторые штаммы лактобактерий и бифидобактерий, также как и *Bacillus clausii*, судя по всему, снижают побочные эффекты антибиотикотерапии и улучшают приверженность пациентов проводимому лечению. Определенные штаммы эффективны в снижении побочных действий препаратов, но не влияют на уровень эрадикации. Недавно проведенный мета-анализ 14 рандомизированных исследований позволяет предположить, что добавление некоторых пробиотиков к антихеликобактерной антибиотикотерапии может оказаться эффективным относительно усиления эрадикации и помочь пациентам, у которых она не была достигнута. Существуют неподтвержденные данные об эффективности монотерапии пробиотиками без сопутствующей антибиотикотерапии. В целом, данные литературы дают возможность предположить, что определенные пробиотики могут быть полезны в качестве адьювантной терапии при эрадикации *H. pylori* с помощью антибиотиков.

5. Пробиотики, пребиотики и доказательства: глобальная картина

В таблицах 7 и 8 перечисляется ряд клинических состояний, при которых пероральное применение специфического пробиотического штамма показало эффективность и пользу для здоровья или терапевтического исхода заболевания, по меньшей мере, в одном правильно проведенном клиническом исследовании с нужной степенью статистической достоверности. Список может быть неполным, поскольку поток новых опубликованных исследований на протяжении последних нескольких лет был непрерывным. Уровень доказательности может варьировать между различными показаниями к применению. Указанные дозы были показаны как эффективные в исследованиях. Порядок размещения продуктов в таблице случаен. В настоящее время нет достаточных данных сравнительных исследований, чтобы можно было распределить продукты по порядку, продиктованному степенью доказанной эффективности.

Список литературы находится в редакции

Статья подготовлена редакцией журнала «Ліки України» по материалам сайта Всемирной гастроэнтерологической организации: www.worldgastroenterology.org