ПЕРЕВОД

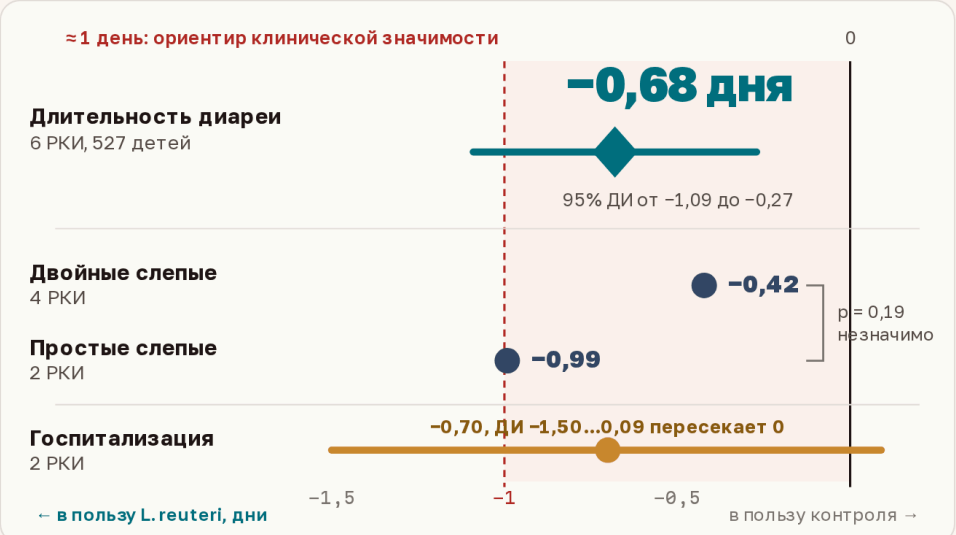
Эффективность и безопасность Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 при лечении острого гастроэнтерита у детей: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

16 октября 2026 • Dinleyici E.C., Indrio F., Gutierrez-Castrellon P., et al.

МЕТААНАЛИЗ · FRONTIERS IN PEDIATRICS · 6 РКИ · 565 ДЕТЕЙ

Пробиотик сокращал диарею на 0,68 дня, но доказательства очень слабые

L. reuteri DSM 17938 к регидратации у детей до 5 лет с острым гастроэнтеритом: в среднем ≈**16 ч**. Клиническая значимость неопределённа.



ДИАРЕЯ СОХРАНЯЛАСЬ РЕЖЕ, ОР

0,45
через 48 ч
95% ДИ 0,29–0,69

0,41
через 72 ч
95% ДИ 0,23–0,72

БЕЗОПАСНОСТЬ

Серьёзных нежелательных явлений не сообщалось ни в одном из 6 РКИ

Определённость очень низкая

Риск систематической ошибки, гетерогенность (I^2 = 79%), неточность. Результат относится только к штамму DSM 17938 в дополнение к регидратации; рекомендация ESPGHAN условная.

ОРИГИНАЛ

Efficacy and safety of Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 for the treatment of acute gastroenteritis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Тип статьи: систематический обзор
Опубликовано: 16 октября 2026 г.
DOI: 10.3389/fped.2026.1941872
Журнал: Frontiers in Pediatrics

Научный редактор: Чжиянь Чжань, Шанхайский детский медицинский центр, Китай.

Рецензенты: Хосе Мануэль Морено Вильярес, Университетская клиника Наварры, Испания; Махди Марзи, Университет Фенербахче, Турция.

Поступила: 18 июля 2026 г.
Доработана: 12 сентября 2026 г.
Принята: 15 сентября 2026 г.
Опубликована: 16 октября 2026 г.

Как цитировать: Dinleyici EC, Indrio F, Gutierrez-Castrellon P and Rosa D (2026). Эффективность и безопасность Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 при лечении острого гастроэнтерита у детей: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Front. Pediatr. 14:1941872. doi: 10.3389/fped.2026.1941872

Авторские права и лицензия: См. оригинал.

Аннотация

Введение. Острый гастроэнтерит (ОГЭ) остаётся серьёзной клинической проблемой у детей во всём мире. Целью настоящего систематического обзора и метаанализа была оценка эффективности и безопасности Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 при лечении острого гастроэнтерита у детей; первичным исходом служила продолжительность диареи.

Методы. Проведён всесторонний поиск литературы в MEDLINE (через PubMed), Embase, Scopus и Science Citation Index Expanded за период от создания баз данных до 1 апреля 2026 г. Два независимых исследователя выполняли отбор исследований, извлечение данных и оценку риска систематической ошибки с помощью инструмента Cochrane RoB 2. Разности средних (РС) и относительные риски (ОР) объединяли с использованием моделей случайных эффектов; определённость доказательств оценивали по системе GRADE.

Результаты. Критериям включения соответствовали шесть рандомизированных контролируемых исследований, в которых были рандомизированы 565 детей; в анализ первичного исхода вошли 527 детей. Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 статистически значимо сокращал продолжительность диареи: разность средних составила 0,68 дня (95% ДИ от −1,09 до −0,27). Кроме того, в группе пробиотика диарея статистически значимо реже сохранялась через 48 ч (ОР 0,45; 95% ДИ от 0,29 до 0,69) и 72 ч (ОР 0,41; 95% ДИ от 0,23 до 0,72). Ни в одном исследовании не сообщалось о серьёзных нежелательных явлениях или нежелательных явлениях, связанных с лечением. Определённость доказательств была оценена как очень низкая для продолжительности диареи и как низкая для сохранения диареи через 48–72 ч ввиду высокой гетерогенности и опасений относительно риска систематической ошибки.

Обсуждение. Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 обеспечивает небольшое сокращение продолжительности диареи и существенное снижение частоты её сохранения через 48–72 ч при благоприятном профиле безопасности. Однако из-за очень низкой определённости доказательств в отношении первичного исхода эти результаты следует с осторожностью интерпретировать в клинической практике.

Регистрация систематического обзора: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/C

RD420261449562, PROSPERO CRD420261449562.

Ключевые слова: острая диарея, острый гастроэнтерит, дети, Lactobacillus reuteri DSM 17938, Limosilactobacillus reuteri, пробиотики.

Введение

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) остаётся одной из наиболее частых причин обращений за педиатрической помощью и госпитализаций во всём мире, особенно среди детей младше пяти лет и в странах с низким и средним уровнем дохода.[1] Несоразмерно большая доля бремени заболевания приходится на детей в странах с низким и средним уровнем дохода, где ограниченный доступ к чистой воде, неудовлетворительные санитарные условия и более низкий охват вакцинацией повышают как заболеваемость, так и тяжесть болезни.[1] Несмотря на значительные достижения в области вакцинации, оральной регидратационной терапии (ОРТ), применения препаратов цинка и совершенствования поддерживающей терапии, диарейные заболевания по-прежнему создают существенное клиническое, экономическое и общественное бремя: увеличивают потребность в медицинской помощи и нагрузку на лиц, ухаживающих за ребёнком, а также нарушают рост и развитие детей.[1, 2] Пандемия COVID-19 существенно изменила эпидемиологию ОГЭ у детей. Хотя в периоды применения немедикаментозных противоэпидемических мер циркуляция основных кишечных патогенов снижалась, после смягчения этих мер в ряде стран отмечалось возобновление роста ротавирусной и других кишечных инфекций с последующим постепенным возвращением к допандемическим закономерностям. Эти изменения различались между регионами; дополнительное влияние на них оказывали охват вакцинацией против ротавируса и нарушения эпидемиологического надзора и плановой медицинской помощи.[3–5]

Значение кишечной микробиоты выходит за рамки острого эпизода диареи: она играет центральную роль в поддержании гомеостаза кишечника, иммунной регуляции и устойчивости к кишечным патогенам.[6, 7] Эпизоды острой диареи сопровождаются преходящими, но иногда глубокими нарушениями микробного состава, которые могут продлевать симптомы, ухудшать барьерную функцию кишечника и предрасполагать к рецидивам.[7] Исторически приоритеты общественного здравоохранения — вполне обоснованно — были сосредоточены на снижении смертности и экономической эффективности помощи в острой фазе, тогда как этим аспектам, связанным с микробиотой, уделялось сравнительно меньше внимания. Тем не менее накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что модуляция кишечной экосистемы может представлять собой значимую терапевтическую мишень, особенно в отношении рецидивов и восстановления нутритивного статуса.[6]

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают благоприятное воздействие на здоровье.[8] Пробиотики широко изучались при острой инфекционной диарее; их потенциальная клиническая польза при острой инфекционной диарее у детей заключается в сокращении продолжительности диареи, причём эффект особенно выражен при раннем начале применения. У госпитализированных детей применение эффективных пробиотиков было связано с сокращением продолжительности госпитализации примерно на 1 день. Большинство пробиотиков, применявшихся в исследованиях острой инфекционной диареи, хорошо переносятся и вызывают очень мало нежелательных эффектов.[9, 10] Хотя пробиотики широко изучались как дополнение к регидратации при ОГЭ, их эффекты специфичны для конкретного штамма и показания, поэтому доказательства, полученные для одного продукта, нельзя переносить на другой: каждый штамм необходимо оценивать отдельно.[9]

К числу наиболее изученных штаммов относится Limosilactobacillus reuteri (ранее Lactobacillus reuteri) DSM 17938 — хорошо охарактеризованный штамм человеческого происхождения, полученный из родительского штамма ATCC 55730 путём удаления двух плазмид устойчивости к антибиотикам.[11] В экспериментальных и клинических условиях L. reuteri DSM 17938 продемонстрировал иммуномодулирующую активность, антимикробные эффекты, включая продукцию реутерина, и поддержку барьерной функции эпителия.[11, 12] L. reuteri DSM 17938 входит

в число наиболее широко изученных пробиотических штаммов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей и относится к штаммам, рекомендованным — с различной силой рекомендаций — в международных и региональных руководствах по ОГЭ.[9, 13–18] Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) включает L. reuteri DSM 17938 в перечень пробиотиков, которые могут сокращать продолжительность диареи при остром гастроэнтерите.[17] Специальная группа по изучению кишечной микробиоты и её модификаций Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) указывает, что у детей с ОГЭ можно рассмотреть применение L. reuteri DSM 17938 в дополнение к регидратационной терапии, поскольку он может сокращать продолжительность диареи; однако эта рекомендация остаётся условной и основана на доказательствах очень низкой определённости.[9] В последних Иберо-латиноамериканских клинических рекомендациях 2025 г. по применению биотиков в детской гастроэнтерологии была сформулирована основанная на опыте рекомендация по применению L. reuteri при острой диарее, полученная методом консенсуса Дельфи.[18] Следует отметить, что определённость доказательств для этого штамма различается между руководствами, что отражает ограниченность и гетерогенность лежащих в их основе данных исследований.

Последний количественный синтез данных, посвящённый именно этому штамму и показанию, был опубликован в 2019 г.[19] Он объединил четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ)[20–23] и показал сокращение продолжительности диареи на −0,87 дня (95% ДИ от −1,43 до −0,31) при высокой гетерогенности (I^2 = 72%) и очень низкой определённости доказательств; авторы прямо предостерегли, что эффект был небольшим и имел ограниченное клиническое значение. После этого обзора были опубликованы дополнительные двойные слепые РКИ, в том числе два исследования, проведённые во время и после пандемии COVID-19 в отделениях неотложной помощи и амбулаторных условиях, за пределами Европы, тогда как ранее в доказательной базе преобладали европейские исследования преимущественно госпитализированных пациентов.[24, 25]

Таким образом, обновлённый и более полный синтез данных своевременен и обоснован: он позволяет включить недавно опубликованные исследования, повторно оценить величину и устойчивость эффекта в условиях меняющейся эпидемиологии ОГЭ и дополнить предыдущий анализ оценкой сохранения диареи на всём протяжении наблюдения. Целью настоящего систематического обзора и метаанализа была оценка эффективности и безопасности L. reuteri DSM 17938 по сравнению с плацебо или отсутствием лечения при остром гастроэнтерите у детей; обе группы получали регидратационную терапию, а первичным исходом служила продолжительность диареи.

Методы

Протокол и регистрация

Настоящий систематический обзор и метаанализ проведён и представлен в соответствии с положением PRISMA 2020 — «Предпочтительные параметры отчётности для систематических обзоров и метаанализов»[26] — и Кокрейновским руководством по систематическим обзорам вмешательств.[27] Он обновляет предыдущий метаанализ четырёх исследований L. reuteri DSM 17938 для лечения острого гастроэнтерита (ОГЭ) у детей, включая исследования, опубликованные после последнего поиска. Протокол зарегистрирован в PROSPERO, регистрационный номер CRD420261449562. Одобрение этического комитета не требовалось, поскольку в работе использовались ранее опубликованные агрегированные данные.

Отбор исследований по схеме PICOS

Популяция

Дети в возрасте ≤18 лет с острым гастроэнтеритом, определённым как острое начало диареи, обычно ≥3 эпизодов жидкого или водянистого стула за 24 ч, продолжительностью менее 14 дней.

Вмешательство

Limosilactobacillus reuteri (ранее Lactobacillus reuteri) DSM 17938 в качестве единственного

компонента в любой дозе в сочетании с регидратационной терапией.

Сравнение

Плацебо или отсутствие лечения в дополнение к регидратационной терапии.

Исходы

Первичным исходом была продолжительность диареи. Вторичные исходы включали долю детей с сохраняющейся диареей через 24, 48, 72, 96 и 120 ч, продолжительность госпитализации, среднее число эпизодов водянистого стула в сутки и нежелательные явления.

Дизайн исследований

Только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ).

Исключали исследования родительского штамма L. reuteri ATCC 55730, других штаммов L. reuteri, многоштаммовых продуктов или L. reuteri DSM 17938 для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, а также исследования с факторным дизайном и вмешательствами, не соответствующими заранее заданной схеме PICO. Обзоры, письма, тезисы конференций и нерандомизированные исследования не включали.

Стратегия поиска

Мы провели систематический поиск в MEDLINE (через PubMed), Embase, Scopus и Science Citation Index Expanded (Web of Science) за период от создания баз данных до 1 апреля 2026 г. Поиск сочетал термины контролируемого словаря и свободного текста для вмешательства (Lactobacillus reuteri, Limosilactobacillus reuteri, DSM 17938), заболевания (diarrhea, diarrhoea, gastroenteritis) и популяции (child, infant, pediatric) с использованием синтаксиса и тегов полей, соответствующих каждой базе данных: заголовок, аннотация и ключевые слова. Ограничений по языку и дате не применяли. Полная стратегия поиска для каждой базы данных, включая точные поисковые строки, даты поиска и число найденных записей, приведена в дополнительной таблице S1. Кроме того, мы проверили ClinicalTrials.gov на наличие завершённых или неопубликованных исследований и вручную просмотрели списки литературы включённых исследований и соответствующих предыдущих систематических обзоров. Google Scholar использовали как дополнительный источник серой литературы; поскольку этот ресурс не поддерживает структурированный поиск с булевыми операторами или поиск по отдельным полям, были просмотрены первые 200 записей, отсортированных по релевантности, что соответствует распространённой практике его использования в систематических обзорах.

Отбор исследований

После удаления дубликатов два независимых исследователя (ECD и DR) проводили отбор записей в два этапа. Сначала просматривали заголовки и аннотации, затем полные тексты потенциально подходящих публикаций оценивали на соответствие критериям отбора. Разногласия разрешали путём обсуждения или консультаций с другими исследователями (FI и PGC). Процесс отбора исследований представлен на блок-схеме PRISMA 2020 (рис. 1).

Извлечение данных

Два исследователя (ECD и DR) независимо извлекали данные с помощью стандартизированной формы, прошедшей предварительное тестирование. Извлекали идентификационные сведения об исследовании — первый автор, год, страна, регистрационный номер, период набора участников, — дизайн и условия проведения, сведения об ослеплении, характеристики участников — возраст, размер анализируемой выборки, критерии включения и исключения, — подробности вмешательства — доза и продолжительность, — определения первичных и вторичных исходов и сроки их оценки, сведения о финансировании и конфликтах интересов. Для непрерывных исходов извлекали среднее значение, стандартное отклонение (СО) и число участников в каждой группе; для дихотомических исходов — число событий и участников в каждой группе. Расхождения разрешали консенсусом. Если продолжительность диареи была представлена в часах, значения переводили в дни. В двух исследованиях исход был представлен в виде медианы и межквартильного размаха; среднее и СО оценивали по медиане, межквартильному размаху и размеру выборки методом Wan и соавт.[28] Перед включением вновь найденных исследований для проверки процедуры

извлечения и анализа данных воспроизвели ранее опубликованную объединённую оценку четырёх исследований.

Оценка риска систематической ошибки

Риск систематической ошибки для первичного исхода оценивали с помощью инструмента Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), который охватывает пять областей: систематическая ошибка, связанная с процессом рандомизации (D1), отклонениями от запланированных вмешательств (D2), отсутствующими данными об исходах (D3), измерением исхода (D4) и выбором представленного результата (D5).[29] Область 2 оценивали в рамках эффекта назначения вмешательства, то есть по принципу анализа в соответствии с назначенным лечением (intention-to-treat). Оценку проводили два независимых исследователя (ECD и DR), разногласия разрешали консенсусом. Каждому исследованию присваивали оценки по отдельным областям и общую оценку: низкий риск, некоторые опасения или высокий риск систематической ошибки (дополнительный рис. S1).

Статистический анализ

Метаанализы выполняли в R версии 4.6.1 (2026-06-24) с использованием пакета meta версии 8.5.0. Применяли модель случайных эффектов с оценкой межисследовательской дисперсии (τ^2) методом ДерСимоняна–Лэрда. Этот метод был выбран как основной для сохранения методологической преемственности с предыдущим метаанализом данного штамма при этом показании и с соответствующими обобщениями данных о пробиотиках в педиатрии, что позволяло напрямую сравнивать объединённые оценки разных анализов. Поскольку при небольшом числе исследований этот метод может недооценивать межисследовательскую дисперсию, мы заранее предусмотрели анализ чувствительности с оценкой методом ограниченного максимального правдоподобия (REML) и поправкой Хартунга–Кнаппа, которая в таких условиях даёт более консервативные доверительные интервалы. Согласованность двух подходов использовали для оценки устойчивости основной оценки. Непрерывные исходы объединяли как разность средних (РС) со взвешиванием, обратно пропорциональным дисперсии; дихотомические исходы — как относительный риск (ОР) методом Мантеля–Хензеля. Для исхода «сохранение диареи» относительный риск менее 1 свидетельствует в пользу L. reuteri DSM 17938. Результаты представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Двустороннее значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическую гетерогенность количественно оценивали с помощью статистики I^2 и оценки τ^2 с применением критерия χ^2 (Q); значения I^2 приблизительно 25%, 50% и 75% интерпретировали как низкую, умеренную и высокую гетерогенность соответственно. Для первичного исхода рассчитывали предиктивный интервал. Поскольку для каждого исхода было доступно менее 10 исследований, формальную оценку систематической ошибки, связанной с публикацией, не проводили: методы, основанные на воронкообразных диаграммах, в таких условиях ненадёжны.

Анализы подгрупп и чувствительности

Анализы подгрупп были предусмотрены заранее, но ввиду небольшого числа исследований их рассматривали как поисковые. Для первичного исхода проводили заранее предусмотренные анализы подгрупп в зависимости от ослепления — простое или двойное слепое, — клинических условий — стационар или амбулаторная/неотложная помощь — и дозы пробиотика. Межподгрупповые различия оценивали с помощью теста различий между подгруппами. В анализах чувствительности изучали: (i) влияние двух исследований, представивших медианы, — путём их исключения и замены пересчитанных значений на СО, приведённые авторами, когда они были доступны; (ii) влияние метода оценки межисследовательской дисперсии — путём повторения основного анализа с методом REML и поправкой Хартунга–Кнаппа. В каждом сценарии первичный эффект оценивали заново.

Определённость доказательств

Определённость доказательств для каждого исхода оценивали по системе градации, оценки, разработки и анализа рекомендаций (GRADE), учитывая риск систематической ошибки внутри исследований, несогласованность, непрямой характер доказательств, неточность и систематическую ошибку, связанную с

публикацией.[30] Результаты обобщили в профиле доказательств GRADE / таблице сводки результатов.

Использование больших языковых моделей

Большую языковую модель Claude (Anthropic) использовали под контролем человека для помощи в языковом редактировании, улучшении связности изложения и проверке внутренней согласованности. Её не использовали для отбора исследований, извлечения данных, оценки риска систематической ошибки, статистического анализа или интерпретации доказательств. Все материалы, подготовленные с помощью искусственного интеллекта, были просмотрены и проверены авторами, которые несут полную ответственность за содержание.

Результаты

Отбор исследований

В результате поиска в базах данных было найдено 1030 записей. После удаления дубликатов (n = 888) и просмотра заголовков и аннотаций (n = 142) на соответствие критериям отбора оценили 14 полнотекстовых публикаций. После оценки полных текстов исключили восемь публикаций: другой штамм L. reuteri — ATCC 55730 (n = 2); профилактика антибиотик-ассоциированной диареи (n = 3); факторный дизайн (n = 1); комбинированное вмешательство (n = 1); вмешательство, не соответствующее PICO (n = 1).[31–38] Шесть РКИ[20–25] соответствовали критериям включения и вошли как в качественный, так и в количественный синтез данных (рис. 1, блок-схема PRISMA).

Характеристики включённых исследований

Характеристики шести включённых исследований представлены в таблице 1. Исследования проводились в Италии, Турции — два исследования, — Польше, Парагвае и Таиланде. Всего были рандомизированы 565 детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет: 279 в группу L. reuteri и 286 в контрольную группу. Из них в анализ первичного исхода вошли 527 детей: 257 в группе L. reuteri и 270 в контрольной группе. Три исследования проводились у госпитализированных детей, три — в амбулаторных условиях или отделениях неотложной помощи. Четыре исследования были двойными слепыми плацебо-контролируемыми, два — простыми слепыми. Суточная доза L. reuteri DSM 17938 варьировала от 1×10^8 до 4×10^8 КОЕ; во всех исследованиях препарат применяли в течение 5 дней, кроме одного, где курс составлял 7 дней. Во всех исследованиях L. reuteri DSM 17938 назначали в дополнение к регидратационной терапии; сравнением служили плацебо — четыре исследования — или отсутствие лечения — два исследования. Два из шести исследований[24, 25] были проведены во время и после пандемии COVID-19.

Риск систематической ошибки

Оценка риска систематической ошибки для первичного исхода — продолжительности диареи — представлена на рис. 2 в виде цветовой диаграммы RoB 2. Ни одно исследование не было отнесено к высокому риску систематической ошибки. Пять исследований получили оценку «некоторые опасения»: два простых слепых исследования Dinleyici и соавт.,[20, 21] в которых ослепление при определении исхода было лишь частичным — медицинские сёстры во время стационарного этапа не знали о распределении по группам, но ухаживающие за детьми лица на этапе амбулаторного наблюдения были о нём осведомлены, — что вызывало некоторые опасения относительно отклонений от запланированных вмешательств (область 2) и измерения исхода (область 4); а также исследование Francavilla и соавт.,[22] которое было двойным слепым, но не имело проспективной регистрации (область 5). Исследование Iramain и соавт.[24] получило оценку «некоторые опасения» из-за отсутствия выявленной проспективной регистрации, а исследование Rerksuppaphol и Rerksuppaphol[25] — из-за способа работы с отсутствующими данными и оценки исхода со слов ухаживающих за детьми лиц в амбулаторных условиях. Исследование Szymański и соавт.[23] имело низкий риск во всех областях. Риск, связанный с рандомизацией (область 1) и отсутствующими данными об исходах (область 3), был низким во всех исследованиях, кроме одного.

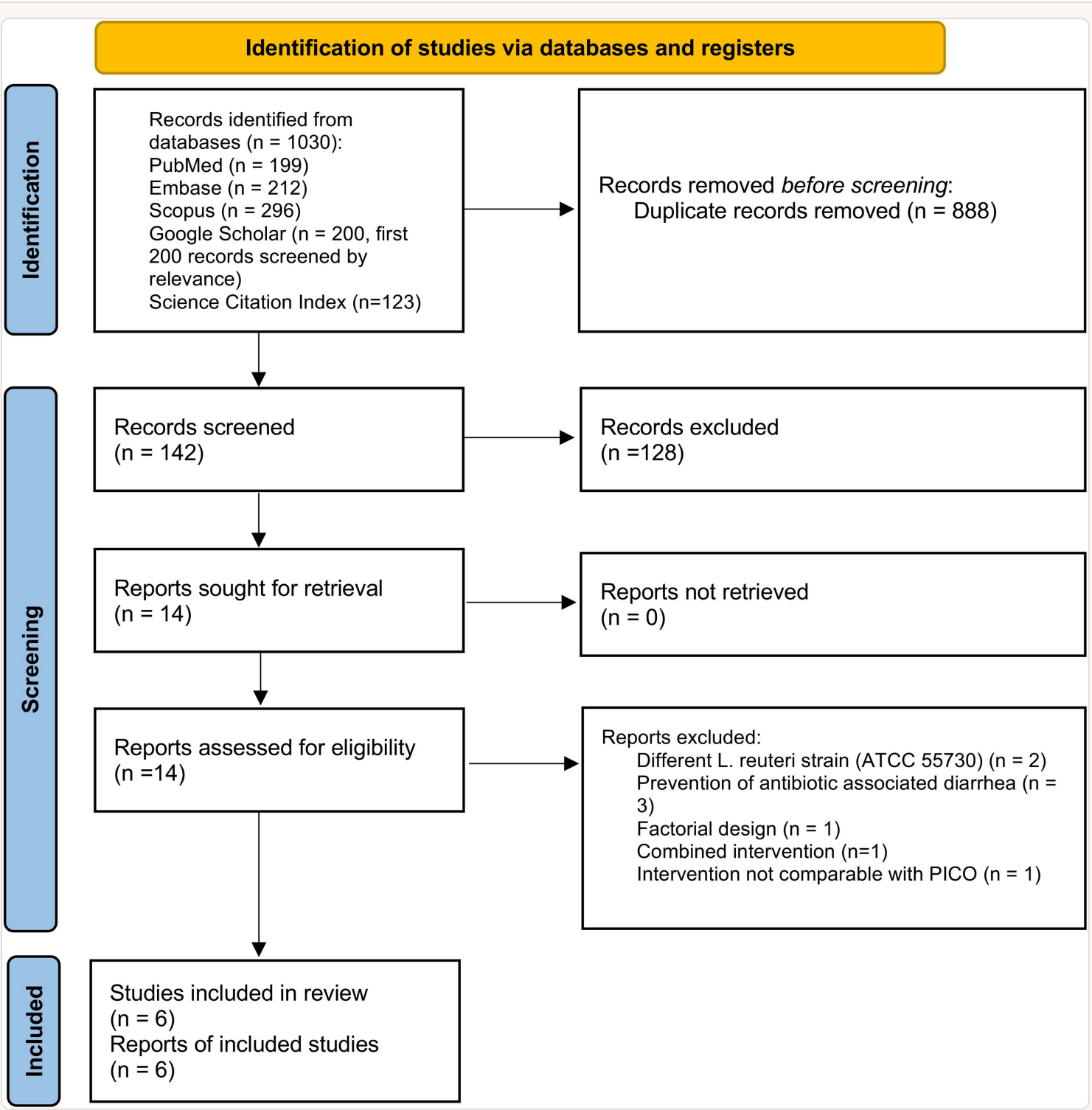


Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2020 процесса поиска литературы и отбора исследований. Записи, найденные при поиске в базах данных, просматривали после удаления дубликатов, затем оценивали соответствие полных текстов критериям отбора. Указаны причины исключения полнотекстовых публикаций и итоговое число исследований, включённых в качественный и количественный синтез данных — метаанализ.

Выявление исследований через базы данных и регистры. Найдено записей в базах данных: n = 1030; PubMed — n = 199, Embase — n = 212, Scopus — n = 296, Google Scholar — n = 200, просмотрены первые 200 записей по релевантности, Science Citation Index — n = 123. До скрининга удалены дубликаты: n = 888.

Скрининг. Просмотрено записей: n = 142; исключено записей: n = 128. Публикации, полные тексты которых запрашивали для получения: n = 14; не получено: n = 0. Оценено на соответствие критериям отбора: n = 14. Исключённые публикации: другой штамм L. reuteri (ATCC 55730), n = 2; профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, n = 3; факторный дизайн, n = 1;

комбинированное вмешательство, n = 1; вмешательство, не соответствующее PICO, n = 1.

Включение. Исследований включено в обзор: n = 6; публикаций о включённых исследованиях: n = 6.

Первичный исход: продолжительность диареи

Во всех шести исследованиях сообщалась продолжительность диареи, и во всех результат был в пользу L. reuteri DSM 17938. По сравнению с плацебо или отсутствием лечения L. reuteri DSM 17938 статистически значимо сокращал продолжительность диареи: разность средних (РС) составила −0,68 дня (95% ДИ от −1,09 до −0,27; p = 0,001), что соответствует сокращению приблизительно на 16 ч (рис. 3). Статистическая гетерогенность была высокой (I^2 = 79%; τ^2 = 0,19; Q = 23,9; df = 5; p < 0,001). При повторении анализа методом REML с поправкой Хартунга–Кнаппа результат был согласованным: РС −0,68 дня, 95% ДИ от −1,18 до −0,18. Кумулятивный метаанализ показал, что по мере накопления более крупных исследований с более качественным ослеплением объединённая оценка постепенно приближалась к нулевому эффекту: приблизительно от −1,35 дня после двух самых ранних исследований до −0,68 дня после включения двух исследований 2025 г.

- **Таблица 1. Характеристики включённых исследований и критерии отбора участников.**

Исследование	Год	Страна	Дизайн/ослепление	Условия оказания помощи	Период набора участников	N (LR/Ctrl)*	Возрастной диапазон	Доза/продолжительность	Первичная конечная точка	Регистрация/финансирование/конфликт интересов
Dinleyici и соавт. [20]	2014	Турция (многоцентровое исследование)	РКИ, многоцентровое, простое слепое	Госпитализированные пациенты	Не указан (принято к публикации в 2014 г.)	64/63	3–60 мес.	1 × 10^8 КОЕ/сут; 5 дней	Продолжительность диареи (часы)	NCT01927094; инициировано исследователями; без финансирования со стороны промышленности; авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, связанного с исследуемым продуктом
Критерии включения: возраст 3–60 мес.; острая водянистая диарея продолжительностью 12–72 ч; обезвоживание лёгкой–умеренной степени; госпитализация						Критерии исключения: гиповолемический шок/потребность в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии; применение антибиотиков или пробиотиков в течение предшествующего 1 мес.; недостаточность питания (масса тела <3-го перцентиля); хроническое заболевание/заболевание, сопровождающееся нарушением иммунитета				
Dinleyici и соавт. [21]	2015	Турция (многоцентровое исследование)	РКИ, многоцентровое, простое слепое	Амбулаторные пациенты	Не указан (принято к публикации в 2014 г.)	29/31	3–60 мес.	1 × 10^8 КОЕ/сут; 5 дней	Продолжительность диареи (часы)	NCT01927094; инициировано исследователями; без финансирования со стороны промышленности; авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, связанного с исследуемым продуктом
Критерии включения: возраст 3–60 мес.; острая водянистая диарея (≥3 эпизодов жидкого/водянистого стула в сутки) продолжительностью 12–72 ч; амбулаторное лечение						Критерии исключения: потребность в госпитализации; применение антибиотиков или пробиотиков в течение предшествующего 1 мес.; тяжёлая недостаточность питания; тяжёлое хроническое заболевание/заболевание, сопровождающееся нарушением иммунитета				
Francavilla и соавт. [22]	2012	Италия (3 больницы)	РКИ, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Госпитализированные пациенты	Январь–июль 2009 г.	35/34	6–36 мес.	4 × 10^8 КОЕ/сут; 7 дней	Сохранение диареи на 3-й день; продолжительность диареи	Не зарегистрировано; финансирование не заявлено; конфликты интересов не заявлены
Критерии включения: возраст 6–36 мес.; острая диарея (≥2 эпизодов водянистого стула за 24 ч, ≤7 дней); обезвоживание лёгкой–умеренной степени; госпитализация						Критерии исключения: хроническое заболевание; кровь в стуле; текущее применение антибиотиков/пробиотиков/противодиарейных средств; бактериальная этиология; потребность в парентеральной регидратации				
Szymański и соавт. [23]	2019	Польша (1 больница)	РКИ, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Госпитализированные пациенты	Январь 2017 г. — ноябрь 2018 г.	44/47	<5 г.	2 × 10^8 КОЕ/сут; 5 дней	Продолжительность диареи	NCT02989350; без внешнего финансирования; исследуемый продукт предоставлен

LR — L. reuteri; Ctrl — контроль; ОГЭ — острый гастроэнтерит; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; мес. — месяцы; г. — годы; нед. — неделя; КОЕ — колониеобразующие единицы; IRB — этический комитет учреждения.

* Всего рандомизировано 565 детей (279 в группу L. reuteri и 286 в контрольную группу); приведены числа участников, включённых в анализ первичного исхода (всего 527: 257 и 270 соответственно). Критерии включения и исключения обобщены по разделу «Методы» каждого исследования.

Исследование	Год	Страна	Дизайн/ослепление	Условия оказания помощи	Период набора участников	N (LR/Ctrl)*	Возрастной диапазон	Доза/продолжительность	Первичная конечная точка	Регистрация/финансирование/конфликт интересов
										BioGaia (производитель не участвовал в разработке дизайна, проведении исследования, анализе или интерпретации результатов); один автор сообщил о выступлениях в качестве докладчика от BioGaia
Критерии включения: возраст <5 г.; ОГЭ (изменение консистенции стула и/или ≥3 дефекаций за 24 ч) продолжительностью ≤5 дней						Критерии исключения: применение антибиотиков, желатина танната, диосмектита, пробиотиков, рацекадотрила или цинка в течение предшествующей 1 нед.; исключительно грудное вскармливание; хроническое заболевание ЖКТ; иммунодефицит; недостаточность питания				
Iramain и соавт. [24]	2025	Парагвай (1 центр)	РКИ, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Отделение неотложной помощи	Октябрь 2021 г. — январь 2023 г.	62/70	1–60 мес.	2×10^8 КОЕ/сут; 5 дней	Продолжительность диареи (дни)	Не указана (IRB 421/2021); о финансировании не сообщается; авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов
Критерии включения: возраст 1–60 мес.; ОГЭ (<14 дней) без обезвоживания или с обезвоживанием лёгкой–умеренной степени						Критерии исключения: хроническое заболевание ЖКТ/заболевание, сопровождающееся мальабсорбцией; целиакия; муковисцидоз; иммунодефицит; тяжёлая недостаточность питания; применение антибиотиков/противодиарейных средств/пробиотиков в течение предшествующих 2 нед.; тяжёлое обезвоживание/парентеральная гидратация				
Rerksuppaphol и Rerksuppaphol [25]	2025	Таиланд (1 больница)	РКИ, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Амбулаторные пациенты	Октябрь 2020 г. — июль 2021 г.	23/25	1–59 мес.	1×10^8 КОЕ/сут; 5 дней	Продолжительность диареи (время до разрешения)	TCTR20201005005; финансирование за счёт исследовательского гранта медицинского факультета Университета Сринакхаринвирот (не связанного с промышленностью); конфликты интересов не заявлены
Критерии включения: возраст 1–59 мес.; острая диарея (≥3 эпизодов жидкого/водянистого стула за 24 ч, <7 дней); отсутствие обезвоживания или обезвоживание лёгкой степени; амбулаторное лечение						Критерии исключения: тяжёлое обезвоживание; серьёзное системное заболевание; хроническое заболевание ЖКТ; иммунодефицит; недавнее применение антибиотиков/пробиотиков; применение противодиарейных средств в течение предшествующих 2 нед.; тяжёлая недостаточность питания				

LR — L. reuteri; Ctrl — контроль; ОГЭ — острый гастроэнтерит; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; мес. — месяцы; г. — годы; нед. — неделя; КОЕ — колониеобразующие единицы; IRB — этический комитет учреждения.
* Всего рандомизировано 565 детей (279 в группу L. reuteri и 286 в контрольную группу); приведены числа участников, включённых в анализ первичного исхода (всего 527: 257 и 270 соответственно). Критерии включения и исключения обобщены по разделу «Методы» каждого исследования.

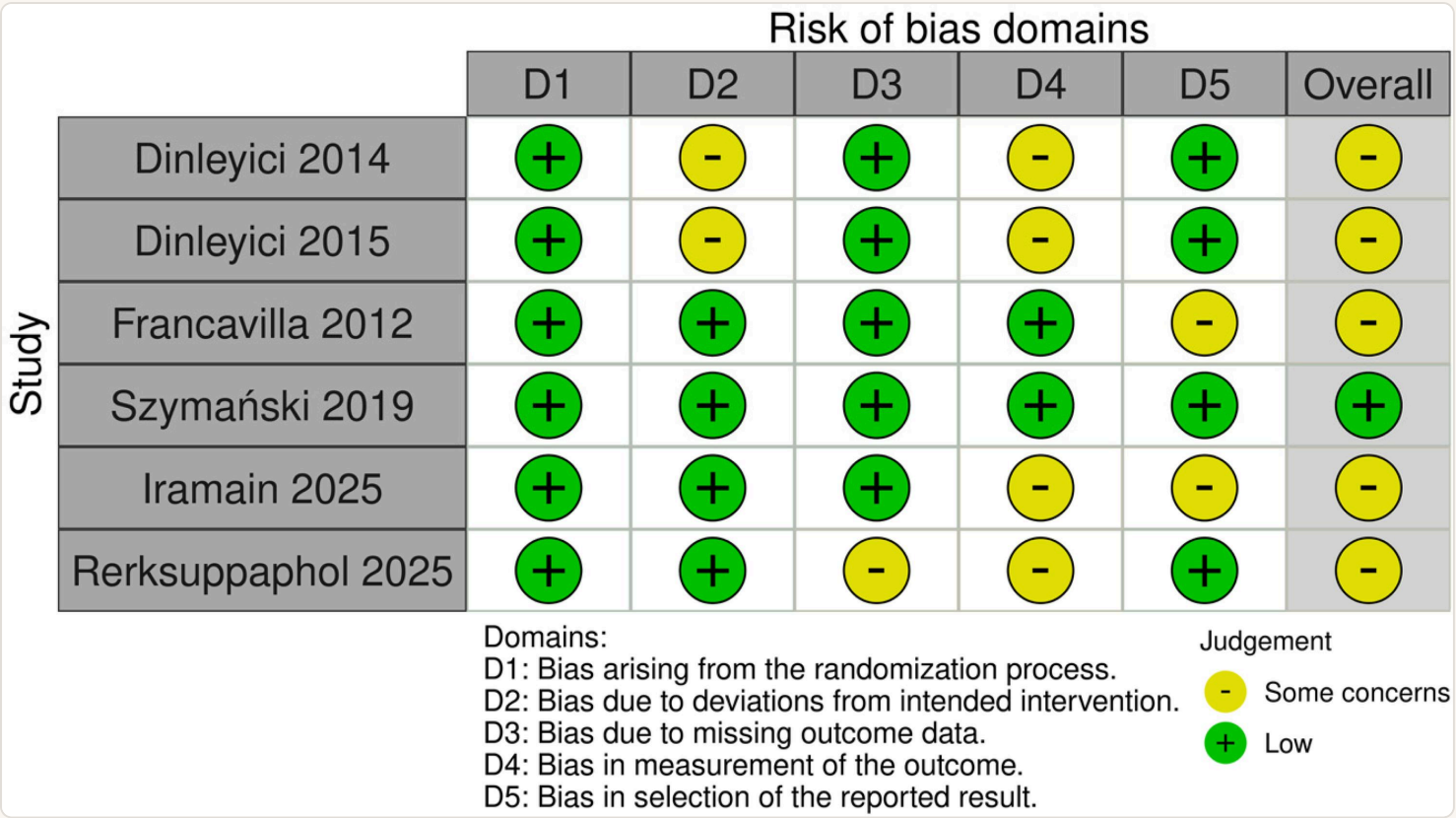
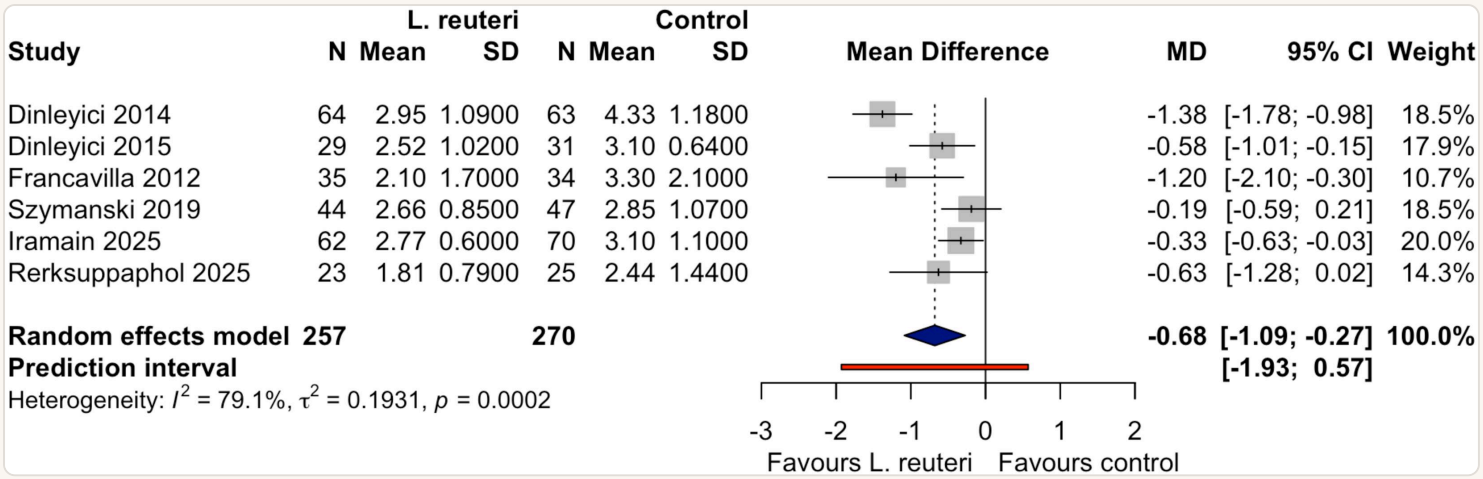


Рис. 2. Цветовая диаграмма RoB 2. Риск систематической ошибки для первичного исхода — продолжительности диареи — оценивали с помощью инструмента Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) и визуализировали с помощью robvis. Оценивали пять областей: систематическая ошибка, связанная с процессом рандомизации (D1), отклонениями от запланированных вмешательств (D2), отсутствующими данными об исходах (D3), измерением исхода (D4) и выбором представленного результата (D5). В большинстве областей риск был оценён как низкий; некоторые опасения были выявлены в областях D2, D3, D4 и D5. В целом пять исследований получили оценку «некоторые опасения», одно — «низкий риск систематической ошибки».

Study — исследование; Overall — общая оценка; Judgement — оценка; Some concerns — некоторые опасения, жёлтый знак «–»; Low — низкий риск, зелёный знак «+».



• **Рис. 3. Лесовидная диаграмма влияния Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 на продолжительность диареи у детей с острым гастроэнтеритом.** Показана объединённая разность средних (MD, РС) продолжительности диареи между детьми, получавшими L. reuteri DSM 17938, и детьми, получавшими плацебо или стандартное лечение. Отрицательная разность средних свидетельствует в пользу L. reuteri DSM 17938 и указывает на более короткую продолжительность диареи. Квадраты обозначают оценку эффекта в каждом рандомизированном контролируемом исследовании; размер квадрата пропорционален весу исследования. Горизонтальные линии обозначают 95% доверительные интервалы (CI, ДИ). Ромб обозначает объединённую оценку эффекта, полученную с использованием модели случайных эффектов; его ширина соответствует 95% ДИ. Красная горизонтальная полоса обозначает 95% предиктивный интервал. В целом L. reuteri DSM 17938 статистически значимо сокращал продолжительность диареи по сравнению с контрольной группой (РС −0,68 дня; 95% ДИ от −1,09 до −0,27), хотя наблюдалась существенная межисследовательская гетерогенность (I^2 = 79,1%).

Study — исследование; Control — контроль; N — число участников; Mean — среднее; SD (СО) — стандартное отклонение; Mean Difference, MD (РС) — разность средних; Weight — вес; Random effects model — модель случайных эффектов; Prediction interval — предиктивный интервал; Heterogeneity — гетерогенность; Favours L. reuteri — в пользу L. reuteri; Favours control — в пользу контроля.

Анализы чувствительности

Объединённая оценка была устойчивой во всех анализах чувствительности. Замена стандартного отклонения, рассчитанного методом Wan, на стандартное отклонение, приведённое авторами исследования Szymański и соавт., дала разность средних (РС) −0,72 дня (95% ДИ от −1,14 до −0,29). Исключение обоих исследований, в которых были представлены медианы, дало РС −0,83 дня (95% ДИ от −1,39 до −0,28). Ограничение анализа исходными четырьмя исследованиями, включёнными в предыдущий метаанализ, воспроизвело опубликованную оценку (РС −0,87 дня; 95% ДИ от −1,43 до −0,31; I^2 = 72%), подтвердив согласованность извлечения данных и аналитического подхода. Анализы с использованием метода REML и поправки Хартунга–Кнаппа дали практически идентичные оценки эффекта: основной анализ — РС −0,68 дня, 95% ДИ от −1,18 до −0,18; СО, приведённое авторами, — РС −0,72 дня, 95% ДИ от −1,22 до −0,22; исключение обоих исследований, представивших медианы, — РС −0,83 дня, 95% ДИ от −1,64 до −0,02; исходные четыре исследования — РС −0,87 дня, 95% ДИ от −1,74 до −0,01. Близкая согласованность результатов метода ДерСимоняна–Лэрда и более консервативного анализа Хартунга–Кнаппа указывает на то, что основная оценка не была артефактом недооценки межисследовательской дисперсии, несмотря на небольшое число исследований. Во всех анализах сокращение продолжительности диареи оставалось статистически значимым, а объединённый эффект неизменно составлял менее одного дня. Во всех анализах сокращение продолжительности диареи оставалось статистически значимым, а объединённый эффект неизменно составлял менее одного дня.

Анализы подгрупп

Эти заранее предусмотренные анализы подгрупп следует интерпретировать как поисковые ввиду небольшого числа исследований и ограниченной мощности теста различий между подгруппами. Предусмотренные анализы подгрупп позволяли

предположить, что эффект лечения различался в зависимости от характеристик исследований, хотя статистически значимых межподгрупповых различий выявлено не было. Объединённый эффект был больше в двух простых слепых исследованиях (РС −0,99 дня; 95% ДИ от −1,77 до −0,20; I^2 = 86%), чем в четырёх двойных слепых исследованиях (РС −0,42 дня; 95% ДИ от −0,72 до −0,12; I^2 = 37%); последние характеризовались как меньшим эффектом лечения, так и существенно меньшей гетерогенностью (тест различий между подгруппами: p = 0,19). Аналогичная закономерность наблюдалась в зависимости от условий проведения исследования: сокращение продолжительности диареи было больше у детей, нуждавшихся в госпитализации (РС −0,90 дня; 95% ДИ от −1,78 до −0,02; I^2 = 89%), чем у амбулаторных пациентов или детей, получавших помощь в отделениях неотложной помощи (РС −0,44 дня; 95% ДИ от −0,67 до −0,21; I^2 = 0%). Устойчивой зависимости «доза–эффект» выявлено не было. Хотя наибольший объединённый эффект наблюдался при минимальной изученной дозе — 1 × 10^8 КОЕ/сут (РС −0,89 дня; 95% ДИ от −1,45 до −0,33), — этот результат следует интерпретировать с осторожностью, поскольку доза была тесно связана с конкретным исследованием и ослеплением, что создавало смешение эффектов. Подгруппа из двух исследований с дозой 2 × 10^8 КОЕ/сут показала меньший, но статистически значимый эффект (РС −0,28 дня; 95% ДИ от −0,52 до −0,04; I^2 = 0%), тогда как в единственном исследовании дозы 4 × 10^8 КОЕ/сут РС составила −1,20 дня (95% ДИ от −2,10 до −0,30).

Вторичные исходы

Сохранение диареи в разные сроки

Долю детей с сохраняющейся диареей оценивали в последовательные моменты времени; относительный риск (ОР) <1 свидетельствовал в пользу L. reuteri DSM 17938. В исследовании Szymański и соавт.[23] этот исход не был представлен в пригодном для анализа дихотомическом формате, поэтому его исключили из этих анализов: k = 5 через 24–72 ч, k = 4 через 96 ч и k = 3 через 120 ч, поскольку Rerksuppaphol и соавт.[25] представили исходы только до 72 ч, а ещё в одном исследовании через 120 ч не было событий ни в одной группе либо по этой причине оценку получить было невозможно. Через 24 ч наблюдалось небольшое снижение частоты сохранения диареи (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,95; I^2 = 34%). Эффект лечения существенно увеличивался через 48 ч (ОР 0,45; 95% ДИ 0,29–0,69; I^2 = 74%) и достигал максимума через 72 ч (ОР 0,41; 95% ДИ 0,23–0,72; I^2 = 75%). (В оригинале I^2 для 48 и 72 ч в тексте и таблице 2 составляет 74% и 75%, а на рис. 4 и 5 – 79,9% и 76,0% соответственно – прим. переводчика). Хотя после 72 ч данные предоставляло меньше исследований, благоприятный эффект оставался статистически значимым как через 96 ч (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23–0,95; I^2 = 71%), так и через 120 ч (ОР 0,47; 95% ДИ 0,30–0,73; I^2 = 18%). Эти оценки для отдельных сроков были получены в отдельных метаанализах для каждого момента времени, а не в единой продольной модели; состав исследований, предоставивших данные, также различался между сроками (k = 5 через 24–72 ч и k = 4 через 96–120 ч). (В оригинале здесь указано k = 4 для 120 ч, тогда как выше в этом абзаце, на рис. 6 и в таблице 2 – три исследования – прим. переводчика). С учётом этой оговорки такая картина отдельных временных срезов согласуется с эффектом лечения, который максимален в первые 48–72 ч после начала лечения и затем ослабевает, но не представляет собой непосредственно измеренное изменение эффекта во времени (рис. 4–6).

Продолжительность госпитализации

Только два исследования представили данные, пригодные для объединения; в третьем сообщалось об отсутствии статистически значимого различия, но статистические показатели, которые можно было бы извлечь, отсутствовали. Объединённая оценка не была статистически значимой (РС −0,70 дня; 95% ДИ от −1,50 до 0,09; I^2 = 87%).

Число эпизодов водянистого стула в сутки

По данным двух исследований, применение L. reuteri DSM 17938 было связано с меньшим числом эпизодов водянистого стула на 2-й день (РС −1,49; 95% ДИ от −2,23 до −0,75) и 3-й день (РС −2,33; 95% ДИ от −2,69 до −1,97).

Нежелательные явления

Ни в одном из шести исследований не сообщалось о серьёзных нежелательных явлениях или нежелательных явлениях, связанных с вмешательством. В четырёх исследованиях не

было зарегистрировано нежелательных явлений, сочтённых связанными с вмешательством.[20–22, 24] В исследовании Szymański и соавт.[23] в группе L. reuteri DSM 17938 произошло три события — средний отит, гепатит и пневмония, — а в контрольной группе одно — средний отит; все они были признаны не связанными с исследуемым продуктом. В исследовании Rerksuppaphol и соавт.[25] преходящая рвота отмечалась у двух детей в группе L. reuteri DSM 17938 и у одного ребёнка в контрольной группе. В целом в исследованиях, где регистрировались нежелательные явления, их частота была сопоставима между группами L. reuteri DSM 17938 и контроля; проблем с безопасностью выявлено не было.

Определённость доказательств

Профиль доказательств GRADE представлен в таблице 2. Определённость доказательств для первичного исхода — продолжительности диареи — была оценена как очень низкая. Она была снижена за риск систематической ошибки: большинство исследований получили оценку «некоторые опасения», причём значительная часть суммарного веса приходилась на исследования, вызывавшие опасения относительно ослепления или представления результатов; за несогласованность (I^2 = 79%) и за неточность: доверительный интервал пересекал минимальное клинически значимое различие приблизительно в один день. Для исходов «сохранение диареи через 48 и 72 ч» определённость была оценена как низкая: её снижали за риск систематической ошибки и несогласованность, но не за неточность, поскольку доверительные интервалы полностью находились в области благоприятного эффекта — относительный риск был существенно ниже 1. Определённость доказательств для продолжительности госпитализации была оценена как очень низкая, со снижением за риск систематической ошибки, серьёзную несогласованность (I^2 = 87%) и неточность, обусловленную статистически незначимой оценкой, основанной лишь на двух исследованиях. При оценке неточности для первичного исхода и продолжительности госпитализации мы использовали минимальное клинически значимое различие (MCID), составляющее приблизительно один день продолжительности диареи. Этот порог отражает величину эффекта, относительно которой традиционно оценивалась клиническая значимость пробиотиков при остром гастроэнтерите: сокращение примерно на один день служило ориентиром в предыдущих обобщениях данных и обсуждениях рекомендаций,[9] а ранее проведённое крупное рандомизированное исследование в этой области показало, что статистически выявляемые эффекты меньшей величины могут не иметь явной клинической значимости.[39] Поэтому доверительный интервал, охватывающий диапазон от несущественного эффекта до приблизительно одного дня, расценивали как пересекающий клинически значимый порог, что обосновывало снижение определённости за неточность. Формальную оценку определённости доказательств в отношении нежелательных явлений не присваивали, поскольку ни в одном исследовании не было серьёзных явлений или явлений, связанных с вмешательством, а данные не подходили для объединения. Формальную оценку систематической ошибки, связанной с публикацией, не проводили ни для одного исхода, поскольку было доступно менее 10 исследований.

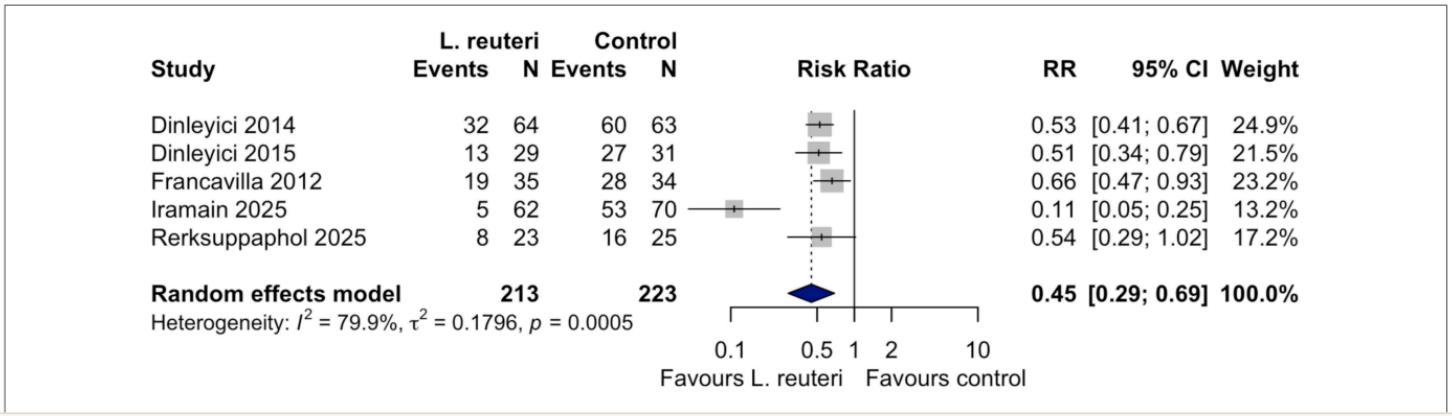


Рис. 4. Лесовидная диаграмма влияния Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 на сохранение диареи через 48 ч.
Объединённый анализ продемонстрировал статистически значимо меньший риск сохранения диареи в группе L. reuteri по сравнению с контрольной группой (ОР 0,45; 95% ДИ 0,29–0,69; модель случайных эффектов). Квадраты обозначают относительные риски в отдельных исследованиях; их размеры пропорциональны весам исследований. Горизонтальные линии обозначают 95% доверительные интервалы, ромб — объединённую оценку эффекта. Значения <1 свидетельствуют в пользу L. reuteri DSM 17938.

Study — исследование; Control — контроль; Events — число событий; N — число участников; Risk Ratio, RR (ОР) — относительный риск; CI (ДИ) — доверительный интервал; Weight — вес; Random effects model — модель случайных эффектов; Heterogeneity — гетерогенность; Favours L. reuteri — в пользу L. reuteri; Favours control — в пользу контроля.

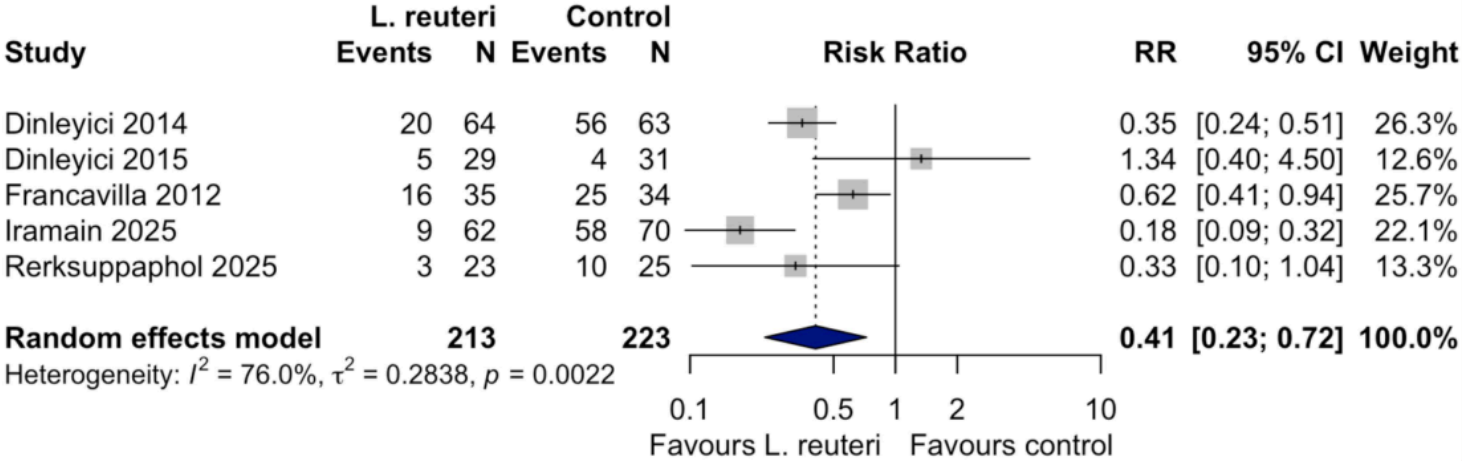


Рис. 5. Лесовидная диаграмма влияния Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 на сохранение диареи через 72 ч.
Объединённый анализ продемонстрировал статистически значимо меньший риск сохранения диареи в группе L. reuteri по сравнению с контрольной группой (ОР 0,41; 95% ДИ 0,23–0,72; модель случайных эффектов). Квадраты обозначают относительные риски в отдельных исследованиях; их размеры пропорциональны весам исследований. Горизонтальные линии обозначают 95% доверительные интервалы, ромб — объединённую оценку эффекта. Значения <1 свидетельствуют в пользу L. reuteri DSM 17938.

Study — исследование; Control — контроль; Events — число событий; N — число участников; Risk Ratio, RR (ОР) — относительный риск; CI (ДИ) — доверительный интервал; Weight — вес; Random effects model — модель случайных эффектов; Heterogeneity — гетерогенность; Favours L. reuteri — в пользу L. reuteri; Favours control — в пользу контроля.

Обсуждение

В настоящем обновлённом систематическом обзоре и метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований установлено, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения L. reuteri DSM 17938 статистически значимо сокращал продолжительность диареи у детей с острым гастроэнтеритом: разность средних

составила 0,68 дня, или приблизительно 16 ч. Эффект в отношении сохранения диареи был максимальным через 48–72 ч после начала лечения. Ни в одном исследовании не сообщалось о серьёзных нежелательных явлениях или нежелательных явлениях, связанных с вмешательством. Однако величина эффекта в отношении первичного исхода была небольшой, гетерогенность — высокой, а общая определённость доказательств — очень низкой.

Наши результаты дополняют и уточняют предыдущий метаанализ четырёх исследований, в котором было показано сокращение продолжительности диареи на 0,87 дня (95% ДИ от −1,43 до −0,31).[19] После добавления двух двойных слепых исследований, проведённых во время и после пандемии COVID-19,[24, 25] объединённая оценка приблизилась к нулевому эффекту (−0,68 дня), оставаясь статистически значимой. Важно, что ограничение нашего анализа исходными четырьмя исследованиями в точности воспроизвело прежнюю оценку; это подтверждает, что её сдвиг обусловлен вкладом новых исследований, а не различиями в методах. Наша обновлённая оценка также согласуется с метаанализом, включённым в Иберо-латиноамериканские клинические рекомендации 2025 г., в котором объединённое сокращение составило 0,87 дня в целом и −0,68 дня в подгруппе исследований с надлежащим ослеплением — величина, практически идентичная нашему общему результату.[18] Сходные результаты трёх независимых анализов, указывающие на небольшой эффект менее одного дня, укрепляют уверенность в точечной оценке, хотя её клиническая значимость остаётся неопределённой.

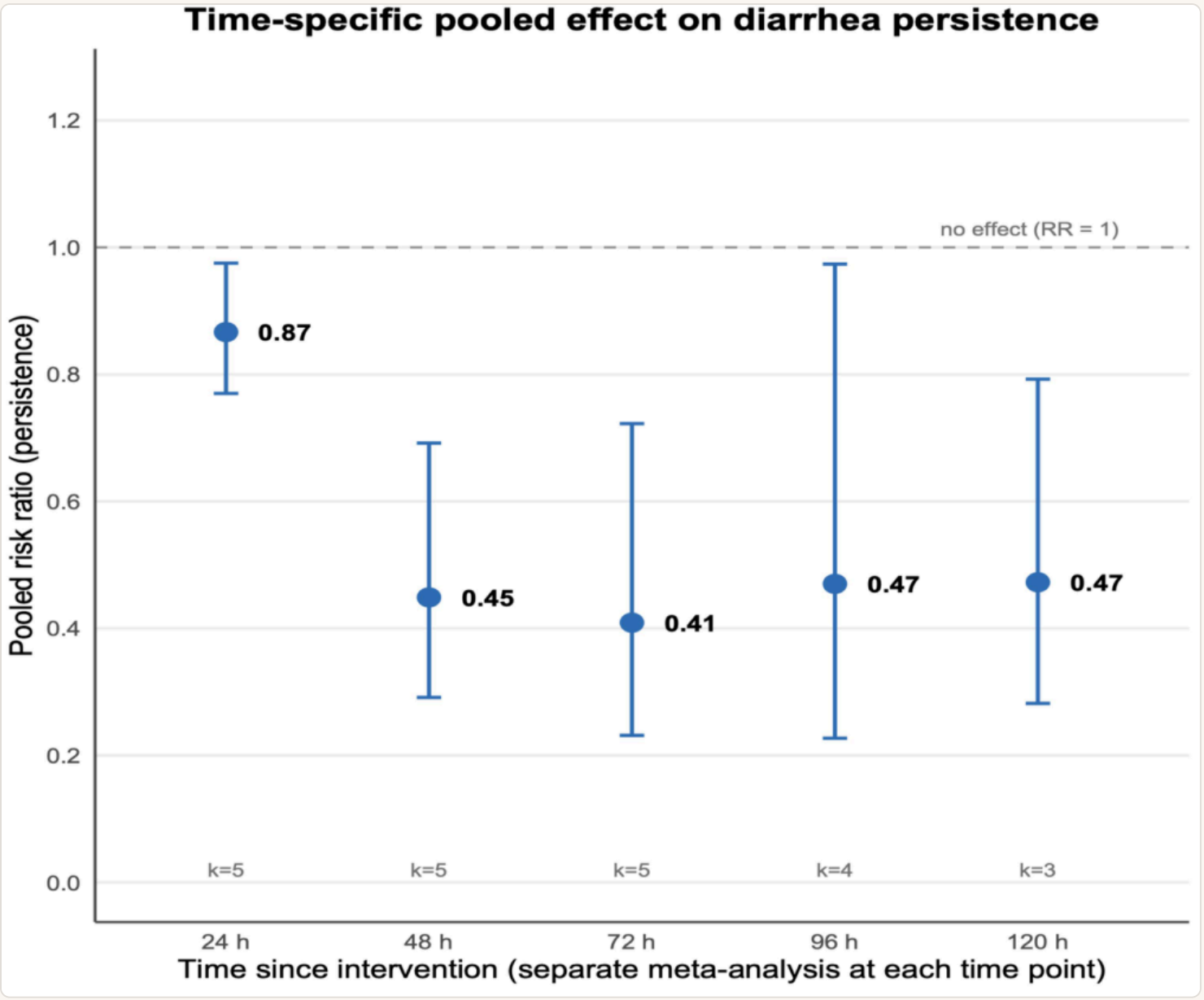


Рис. 6. Объединённый эффект L. reuteri DSM 17938 в отношении сохранения диареи в отдельные сроки. Каждая точка представляет отдельный метаанализ с моделью случайных эффектов доли детей с сохраняющейся диареей в соответствующий момент времени и его 95% доверительный интервал. Оценки получены не из единой продольной модели, а число исследований, предоставивших данные, различается между сроками: k = 5 через 24–72 ч; k = 4 через 96 ч; k = 3 через 120 ч, поскольку в одном исследовании исходы сообщались только до 72 ч, а в другом через 120 ч не было событий. Соединяющая линия не показана, поскольку это независимые оценки, а не смоделированная временная траектория. ОР <1 свидетельствует в пользу L. reuteri DSM 17938.

Time-specific pooled effect on diarrhea persistence — объединённый эффект в отношении сохранения диареи в отдельные сроки; Pooled risk ratio (persistence) — объединённый относительный риск сохранения диареи; no effect (RR = 1) — отсутствие эффекта (ОР = 1); Time since intervention (separate meta-analysis at each time point) — время с момента вмешательства, отдельный метаанализ для каждого срока; h — часы; RR (ОР) — относительный риск.

Одно из центральных наблюдений настоящего обзора — взаимосвязь ослепления, риска систематической ошибки и величины эффекта. Два простых слепых исследования,[20, 21] получившие оценку «некоторые опасения» в отношении субъективного исхода, определяемого ухаживающими за детьми лицами, дали наибольшие эффекты, тогда как четыре двойных слепых исследования показали приблизительно вдвое меньшую величину эффекта (−0,42 против −0,99 дня) при заметно меньшей гетерогенности (I^2

= 37% против 86%). Формальный тест различий между подгруппами не был статистически значимым (p = 0,19), что ожидаемо при наличии лишь шести исследований. Тем не менее эта закономерность согласуется с тем, что систематические ошибки, связанные с проведением вмешательства и выявлением исходов, завышают субъективные результаты в исследованиях без ослепления участников; это соответствует анализам чувствительности с ограничением по ослеплению, представленным в метаанализе 2019 г. и региональных рекомендациях 2025 г.[18, 19] Поскольку это межподгрупповое сравнение не было статистически значимым и основывалось лишь на шести исследованиях, его следует считать поисковым и предназначенным для выдвижения гипотез. Тем не менее наблюдаемая закономерность согласуется с хорошо документированной склонностью исследований без ослепления завышать субъективные результаты, а оценка двойных слепых исследований (−0,42 дня) может более консервативно и, возможно, с меньшим смещением отражать эффект. Эту интерпретацию следует рассматривать как предположительную, а не окончательную.

Анализ сохранения диареи в последовательные моменты времени дополнил результаты согласованной картиной, которую нельзя было получить только по исходу «продолжительность диареи». Благоприятный эффект был небольшим через 24 ч, достигал максимума через 48–72 ч — с приблизительно двукратным снижением риска сохранения диареи — и затем ослабевал по мере выздоровления большинства детей в обеих группах. Такая временная картина согласуется с преимуществом в раннем выздоровлении, описанным в отдельных исследованиях и анализе региональных рекомендаций, и позволяет предположить, что любая клиническая польза L. reuteri DSM 17938 сосредоточена в первые два–три дня заболевания.

Отличительная особенность этого обновления — включение двух исследований, проведённых во время и после пандемии COVID-19, в период существенных изменений эпидемиологии острого гастроэнтерита у детей, включая изменения циркуляции ротавируса и норовируса и сдвиги в составе возбудителей.[3–5] В поисковом анализе два постпандемических исследования показали меньший и более однородный эффект (РС приблизительно −0,38 дня; I^2 = 0%), чем допандемические исследования.[24, 25] Это наблюдение совместимо с гипотезой о том, что меняющийся этиологический спектр может влиять на эффективность пробиотиков. Однако интерпретировать его следует с большой осторожностью: постпандемический период почти полностью совпадает с двойным слепым дизайном, проведением исследований вне Европы и более низкой дозой, поэтому кажущийся «эффект периода» невозможно отделить от этих факторов; кроме того, он основан лишь на двух исследованиях. Более того, сами два постпандемических исследования проводились в разные эпидемиологические фазы — одно в период подавленной циркуляции вирусов, другое в период последующего подъёма, — что дополнительно ограничивает возможность выводов. Поэтому этот результат следует рассматривать как основание для выдвижения гипотез, подчёркивающее необходимость будущих исследований с систематической характеристикой этиологии.

- **Таблица 2. Сводка результатов по системе GRADE.**

Исход	Число исследований	Эффект (95% ДИ)	Гетерогенность	Определённость доказательств (GRADE)	Комментарий
Продолжительность диареи (первичный исход)	6 РКИ	РС −0,68 дня [−1,09; −0,27]	I^2 = 79%	⊕◯◯◯ Очень низкая[a,b,c]	Сокращение приблизительно на 16 ч; клиническая значимость неопределённа относительно MCID, составляющего около 1 дня

Исход	Число исследований	Эффект (95% ДИ)	Гетерогенность	Определённость доказательств (GRADE)	Комментарий
Сохранение диареи через 24 ч	5 РКИ	ОР 0,87 [0,80; 0,95]	I^2 = 34%	⊕⊕⊕◯ Умеренная[a]	Небольшое снижение на раннем сроке; результаты согласуются между исследованиями (низкая гетерогенность), ДИ находится в области благоприятного эффекта
Сохранение диареи через 48 ч	5 РКИ	ОР 0,45 [0,29; 0,69]	I^2 = 74%	⊕⊕◯◯ Низкая[a,c]	Максимальный эффект; ДИ полностью находится в области благоприятного эффекта (без снижения определённости доказательств за неточность)[f]
Сохранение диареи через 72 ч	5 РКИ	ОР 0,41 [0,23; 0,72]	I^2 = 75%	⊕⊕◯◯ Низкая[a,c]	ДИ полностью находится в области благоприятного эффекта[g]
Сохранение диареи через 96 ч	4 РКИ	ОР 0,47 [0,23; 0,95]	I^2 = 71%	⊕◯◯◯ Очень низкая[a,c,d]	Широкий ДИ, верхняя граница приближается к 1,0
Сохранение диареи через 120 ч	3 РКИ	ОР 0,47 [0,30; 0,73]	I^2 = 18%	⊕⊕◯◯ Низкая[a,e]	Благоприятный эффект ослабевает, но сохраняется; мало данных
Продолжительность госпитализации	2 РКИ	РС −0,70 дня [−1,50; 0,09]	I^2 = 87%	⊕◯◯◯ Очень низкая[a,c,d]	Статистически незначимо; мало данных
Число эпизодов водянистого стула в сутки (день 2; день 3)	2 РКИ	День 2: РС −1,49 [−2,23; −0,75]; День 3: РС −2,33 [−2,69; −1,97]	NR	⊕⊕◯◯ Низкая[a,e]	На основании только двух исследований
Нежелательные явления	6 РКИ	Не объединялись	—	—	Серьёзных явлений или явлений, связанных с вмешательством, не было; частота сходная в обеих группах

Исход	Число исследований	Эффект (95% ДИ)	Гетерогенность	Определённость доказательств (GRADE)	Комментарий

ДИ — доверительный интервал; MCID — минимальное клинически значимое различие; РС — разность средних; NR — не сообщается; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ОР — относительный риск. Относительный риск <1 свидетельствует в пользу L. reuteri DSM 17938. Определённость доказательств по GRADE выражается как высокая (⊕⊕⊕⊕), умеренная (⊕⊕⊕◯), низкая (⊕⊕◯◯) или очень низкая (⊕◯◯◯).
[a] Риск систематической ошибки (−1): большинство исследований получили оценку «некоторые опасения» по RoB 2 (два простых слепых исследования; два без проспективной регистрации), причём значительная часть суммарного веса приходится на исследования, вызывающие опасения в отношении ослепления или представления результатов.
[b] Неточность (−1, первичный исход): 95% ДИ охватывает диапазон от клинически несущественного эффекта до приблизительно одного дня и при поправке Хартунга–Кнаппа граничит с нулевым эффектом, пересекая минимальное клинически значимое различие, составляющее около 1 дня (обоснование см. в разделах «Методы»/«Обсуждение»).
[c] Несогласованность (−1): существенная статистическая гетерогенность, лишь отчасти объясняемая ослеплением и условиями оказания помощи.
[d] Неточность (−1): широкий 95% ДИ (приближающийся к нулевому эффекту или пересекающий его), полученный на основании небольшого числа исследований.
[e] Неточность (−1): оценка получена на основании лишь двух–четырёх небольших исследований (мало данных).
[f] Определённость доказательств не снижалась за неточность: 95% ДИ полностью находится в области благоприятного эффекта (не пересекает нулевой эффект).
Систематическая ошибка, связанная с публикацией, не оценивалась, поскольку было доступно менее 10 исследований; по этому критерию определённость доказательств не снижалась ни для одного исхода.

Наши результаты следует также рассматривать наряду с данными о влиянии L. reuteri DSM 17938 на исходы, выходящие за рамки острого эпизода диареи. В многоцентровом рандомизированном исследовании с факторным дизайном у детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом в Ботсване, 60-дневный курс L. reuteri DSM 17938 в дозе 1 × 10^8 КОЕ/сут не улучшал линейный рост: скорректированная z-оценка длины/роста к возрасту через 60 дней, разность средних −0,07 СО, 95% ДИ от −0,22 до 0,08. Не было улучшения и других важных исходов, включая повторную диарею, смертность или продолжительность госпитализации.[36] В этом исследовании оценивали другой первичный исход — рост, а не продолжительность симптомов, — использовали значительно более длительный курс лечения и включали детей в условиях высокого бремени заболеваний, ограниченных ресурсов и высокой распространённости кишечных патогенов. Несмотря на эти различия, преимущественно нулевые точечные оценки в целом согласуются с небольшим и неопределённым благоприятным эффектом, наблюдавшимся в нашем анализе. В совокупности эти данные позволяют предположить, что любой эффект L. reuteri DSM 17938 при остром гастроэнтерите у детей, вероятно, невелик и в основном ограничен острой фазой заболевания, без явной среднесрочной пользы или пользы для роста. Дополнительное подтверждение дают данные по антибиотик-ассоциированной диарее (ААД). В исследовании PEARL — крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей, получавших амоксициллин/клавуланат амбулаторно, — L. reuteri DSM 17938 в дозе 2 × 10^8 КОЕ/сут статистически значимо снижал частоту ААД на 14, 21 и 56-й день.[35] Примечательно, что у детей, у которых диарея всё же развилась, её средняя продолжительность была меньше в группе L. reuteri DSM 17938, чем в группе плацебо: 2,8 ± 0,99 против 3,2 ± 0,93 дня; $p < 0,05$. Величина эффекта — приблизительно 0,4 дня — близко согласуется с объединённым сокращением, наблюдавшимся в настоящем метаанализе острого инфекционного гастроэнтерита. Хотя ААД и острый инфекционный гастроэнтерит — разные клинические состояния, сходное сокращение продолжительности диареи менее чем на один день в этих независимых наборах данных придаёт общей картине согласованность: в тех случаях, когда L. reuteri DSM 17938 сокращает диарею, эффект реален, но невелик.

Механизмы, посредством которых L. reuteri DSM 17938 может сокращать острую диарею, установлены не полностью. Предполагается, что они включают продукцию реутерина — антимикробного соединения широкого спектра действия, подавляющего рост кишечных патогенов; конкуренцию с патогенами за места адгезии и питательные вещества; укрепление кишечного барьера за счёт повышения целостности плотных контактов и продукции слизи; иммуномодуляцию, включая стимуляцию

секреторного IgA.[11, 16, 40] Посредством этих механизмов L. reuteri DSM 17938 может ускорять разрешение дисбиоза кишечника, сопровождающего острую инфекционную диарею. У детей с острой инфекционной диареей переход от болезни к здоровью отражается в постепенном восстановлении разнообразия и структуры кишечной микробиоты, что даёт биологическое обоснование дополнительным вмешательствам, направленным на микробиоту.[41] Тем не менее степень, в которой вызванные пробиотиками изменения микробиоты приводят к клинически значимому сокращению диареи, остаётся не до конца понятной, что согласуется с небольшой величиной эффекта в настоящем анализе.

Клинический эффект L. reuteri DSM 17938 может иметь и экономические последствия. В анализе затрат, основанном на многоцентровых исследованиях в Турции, добавление L. reuteri DSM 17938 к стандартной терапии снижало прямые затраты при остром гастроэнтерите у госпитализированных детей (203 ± 65 против 254 ± 68 долл. США) и у детей, обращавшихся за неотложной помощью (53,4 ± 17,8 против 79,6 ± 20 долл. США), главным образом за счёт более короткого пребывания в стационаре и отделении неотложной помощи. При экстраполяции на ежегодное бремя ротавирусного гастроэнтерита затраты, связанные с госпитализацией и неотложной помощью, снижались приблизительно на 28%.[42] Напротив, в амбулаторных условиях прямые затраты были несколько выше в группе пробиотика, что отражало дополнительные расходы на продукт без компенсирующего сокращения пребывания в стационаре. Эти предварительные экономические данные позволяют предположить, что любая польза L. reuteri DSM 17938 может быть наиболее значимой в стационаре и при оказании неотложной помощи, хотя необходима полная оценка с учётом косвенных и общественных затрат. Такие соображения следует сопоставлять с небольшим эффектом в отношении продолжительности диареи и низкой определённостью доказательств этого эффекта, продемонстрированными в настоящем анализе.

Сильные стороны

В этом обзоре использовалась валидированная процедура извлечения и анализа данных, подтверждённая точным воспроизведением предыдущей объединённой оценки; проводились формальная оценка риска систематической ошибки с помощью RoB 2 и оценка по GRADE; изучалось сохранение диареи на всём протяжении наблюдения; выполнялись заранее предусмотренные анализы подгрупп и чувствительности. Сосредоточение на одном хорошо охарактеризованном штамме позволяет избежать гетерогенности, неизбежной при объединении разных пробиотических продуктов, и соответствует принципу штаммоспецифичности, поддерживаемому действующими рекомендациями.

Ограничения

Число исследований было небольшим, гетерогенность — высокой и лишь частично объяснялась ослеплением и условиями проведения. В двух исследованиях первичный исход был представлен медианами, что потребовало пересчёта в средние и стандартные отклонения, хотя анализы чувствительности показали устойчивость объединённой оценки к этому преобразованию. В исследовании с наиболее консервативной методологией исход «сохранение диареи» не был представлен в пригодном для анализа виде, и его исключили из соответствующих анализов, что могло немного сместить объединённые относительные риски в сторону благоприятного эффекта. Определения разрешения диареи различались между исследованиями, а анализы основывались на данных доступных наблюдений, а не на едином подходе к анализу в соответствии с назначенным лечением. Хотя метод ДерСимоняна–Лэрда при небольшом числе исследований может недооценивать неопределённость, согласованность с более консервативным анализом Хартунга–Кнаппа подтверждает устойчивость наших выводов. Наконец, поскольку было доступно менее 10 исследований, формально оценить систематическую ошибку, связанную с публикацией, было невозможно.

Источники финансирования и сведения о конфликтах интересов во включённых исследованиях обобщены в таблице 1. Следует отметить, что ни в одном из шести исследований не сообщалось о прямом финансировании со стороны промышленности: два были

инициированы исследователями,[20, 21] одно поддерживалось университетским исследовательским грантом,[25] в одном использовался исследуемый продукт, предоставленный производителем, при этом прямо указывалось, что производитель не участвовал в исследовании,[23] а в остальных исследованиях о финансировании не сообщалось.[22, 24] Хотя некоторые исследователи, в том числе авторы настоящего обзора, раскрыли профессиональные отношения с производителями пробиотиков, ограниченное прямое участие промышленности во включённых исследованиях уменьшает, но не устраняет опасение, что объединённая оценка могла быть завышена из-за систематической ошибки, связанной с финансированием. Тем не менее это соображение согласуется с нашей осторожной интерпретацией и с наблюдением, что наибольшие эффекты были получены в исследованиях с более высоким риском систематической ошибки.

В совокупности доказательства указывают на то, что L. reuteri DSM 17938 обеспечивает небольшое, вероятно реальное сокращение продолжительности острого гастроэнтерита у детей и умеренное снижение частоты сохранения диареи через 48–72 ч при благоприятном профиле безопасности. Однако клиническая значимость эффекта в отношении первичного исхода неопределённа, а доказательства имеют очень низкую определённость. Эти результаты согласуются с действующими условными, или слабыми, рекомендациями по применению L. reuteri DSM 17938 при остром гастроэнтерите у детей и одновременно подчёркивают, что поддерживающие их доказательства имеют низкую или очень низкую определённость. Любое решение о клиническом применении остаётся за группами разработчиков рекомендаций, использующими полную схему перехода от доказательств к решениям; наши результаты предоставляют обновлённую доказательную базу для выработки таких рекомендаций, а не формулируют их. Они также помогают объяснить различающиеся между руководствами оценки определённости доказательств для этого штамма, отражающие ограниченность и гетерогенность исходных данных. Будущие исследования должны прежде всего быть двойными слепыми, иметь достаточную статистическую мощность, включать систематическую характеристику патогенов, стандартизированные определения разрешения диареи и анализ в соответствии с назначенным лечением. В идеале их следует проводить в современных постпандемических эпидемиологических условиях, чтобы выяснить, даёт ли L. reuteri DSM 17938 клинически значимую пользу и в каких подгруппах. В целом эти результаты подчёркивают необходимость нового поколения исследований L. reuteri DSM 17938 при остром гастроэнтерите у детей — с достаточной мощностью и строгим дизайном, спланированных и представленных в соответствии с современными методологическими стандартами исследований пробиотиков. Недавно предложенные рекомендации Probiotic Human Study Design and Reporting (PRODARE) по дизайну и представлению результатов исследований пробиотиков у человека предлагают для этого практическую основу.[43] Они акцентируют точную идентификацию и характеристику пробиотического штамма, прозрачное представление применяемой дозы и количества жизнеспособных микроорганизмов на протяжении всего исследования, проспективную регистрацию, заранее заданные и стандартизированные клинические исходы и анализ в соответствии с назначенным лечением. Применение этих стандартов позволило бы напрямую устранить основные ограничения, выявленные в настоящем синтезе данных, прежде всего опору на субъективные конечные точки, определяемые ухаживающими за детьми лицами, в исследованиях с недостаточным ослеплением, неоднородные определения разрешения диареи и использование данных доступных наблюдений вместо данных анализа в соответствии с назначенным лечением. Помимо требований к представлению результатов, будущие исследования должны быть двойными слепыми плацебо-контролируемыми, иметь достаточную мощность для выявления заранее заданного минимального клинически значимого различия и использовать единые объективные определения начала и разрешения диареи. Они также должны включать систематическую характеристику этиологии для учёта меняющейся постпандемической эпидемиологии кишечных патогенов. Только исследования такого качества смогут установить, представляет ли небольшая польза — менее одного дня, — на которую указывают имеющиеся доказательства,

воспроизводимый и клинически значимый эффект, а также выявить подгруппы по возбудителю, условиям оказания помощи или дозе, в которых этот эффект с наибольшей вероятностью будет иметь значение.

Заключение

В настоящем обновлённом метаанализе L. reuteri DSM 17938 статистически значимо, но в небольшой степени сокращал продолжительность диареи и снижал частоту её сохранения через 48–72 ч у детей с острым гастроэнтеритом при хорошем профиле безопасности. Величина эффекта в отношении первичного исхода была небольшой и имела неопределённую клиническую значимость, гетерогенность была высокой, а определённость доказательств — очень низкой; при этом благоприятный эффект был сосредоточен в простых слепых исследованиях. Эти результаты согласуются с условным характером действующих рекомендаций по применению L. reuteri DSM 17938 в лечении острого гастроэнтерита у детей, и подчёркивают необходимость более качественных исследований с учётом этиологии.

Заявление о доступности данных

К данным, проанализированным в настоящем исследовании, применяются следующие лицензии/ограничения: в рамках этой работы не создавались оригинальные наборы данных. Анализы основывались на данных, извлечённых из ранее опубликованных исследований. Самостоятельный набор данных в рамках этой работы не создавался и не размещался в репозитории. Запросы на доступ к этим наборам данных следует направлять по адресу dimasrosa@gmail.com.

Вклад авторов

См. оригинал.

Финансирование

Авторы заявили, что не получали финансовой поддержки для выполнения этой работы и/или её публикации.

Конфликт интересов

ED участвовал в качестве исследователя в клинических исследованиях, члена консультативного совета, консультанта и докладчика для BioGaia, Biocodex, Opella, Nestle Health Science, Nestle Nutrition Institute и Nutricia. FI участвовала в качестве консультанта и/или докладчика для BioGaia, Danone Nutricia, Nestle Nutrition Institute и Abbott. PG-C участвует в качестве исследователя в клинических исследованиях, члена консультативного совета, консультанта и докладчика для Abbott Nutrition, BioGaia, Nestle Nutrition Institute и AB-Biotics. DR участвовал в качестве докладчика для BioGaia и Opella и сотрудничал в подготовке научных публикаций, поддержанных Opella.

Авторы ED, FI, PG-C и DR заявили, что на момент подачи рукописи являлись членами редакционной коллегии Frontiers. Это не повлияло на процесс рецензирования и окончательное решение.

Заявление об использовании генеративного искусственного интеллекта

Авторы заявили, что генеративный искусственный интеллект не использовался при создании этой рукописи.

Любой альтернативный текст к рисункам в этой статье был создан Frontiers при поддержке искусственного интеллекта; были предприняты разумные усилия для обеспечения его точности, включая проверку авторами, когда это было возможно. Если вы обнаружите какие-либо проблемы, пожалуйста, свяжитесь с нами.

Примечание издателя

Все утверждения, изложенные в этой статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно отражают позицию организаций, с которыми они связаны, либо издателя, редакторов и рецензентов. Издатель не гарантирует и не одобряет какой-либо продукт, который может оцениваться в этой статье, или какие-либо заявления, которые может делать его производитель.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к этой статье доступны в интернете по адресу: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2026.1941872/full#supplementary-material

Литература

1. BD 2023 Diarrhoeal Disease and Enteric Infectious Diseases Collaborators. Global burden of enteric infectious diseases, diarrhoeal diseases, and corresponding aetiologies, 1990–2023: a systematic analysis for the global burden of disease study 2023. Lancet Infect Dis. (2026) 26. doi: 10.1016/S1473-3099(26)00194-5
2. World Health Organization. Diarrhoeal Disease. Geneva: World Health Organization (2024). Available online at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease (Accessed July 15, 2026)
3. Chan MC. Return of norovirus and rotavirus activity in winter 2020 21 in city with strict COVID-19 control strategy, China. Emerg Infect Dis. (2022) 28(3):713–6. doi: 10.3201/eid2803.212117
4. Burnett E, Parashar UD, Winn A, Tate JE. Trends in rotavirus laboratory detections and internet search volume before and after rotavirus vaccine introduction and in the context of the coronavirus disease 2019 pandemic-United States, 2000–2021. J Infect Dis. (2022) 226(6):967–74. doi: 10.1093/infdis/jiac062
5. Sang S, Qiu Y, Liu C, Jiang L, Zhang Y, Zheng J, et al. The GBD 2021 perspective: cOVID-19's impact on diarrheal mortality and etiological trends, 1990–2021. Front Cell Infect Microbiol. (2025) 15:1668444. doi: 10.3389/fcimb.2025.1668444
6. Tian R, Chong C-J, Bai Y-Y, Chen N, Qiao R-R, Wang K, et al. The role of gut microbiota in diarrhea and its alleviation through microbiota-targeted interventions. Front Microbiol. (2025) 16:1630823. doi: 10.3389/fmicb.2025.1630823
7. Chung The H, Le SH. Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. Curr Opin Microbiol. (2022) 66:79–85. doi: 10.1016/j.mib.2022.01.006
8. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. (2014) 11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
9. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2023) 76(2):232–47. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633
10. Zemła M, Kotowska-Bąbol M, Szajewska H. An update on probiotics in paediatrics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. (2026) 29(3):320–6. doi: 10.1097/MCO.0000000000001192
11. Saviano A, Brigida M, Migneco A, Gunawardena G, Zanza C, Candelli M, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 (Limosilactobacillus reuteri) in diarrhea and constipation: two sides of the same coin? Medicina (Kaunas). (2021) 57(7):643. doi: 10.3390/medicina57070643
12. Luo Z, Chen A, Xie A, Liu X, Jiang S, Yu R. Limosilactobacillus reuteri in immunomodulation: molecular mechanisms and potential applications. Front Immunol. (2023) 14:1228754. doi: 10.3389/fimmu.2023.1228754
13. Carvajal Méndez K, Álvarez Barrientos AG, Gutiérrez Rivera F, Aragón Leiva D, Ulate Fuentes D. Efficacy and safety of Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a narrative review from pathogenesis to clinical practice. Cureus. (2026) 18(4):e107824. doi: 10.7759/cureus.107824
14. Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM, Dinleyici EC, Łukasik J. Systematic review: Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 for preventing antibiotic-associated diarrhoea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2026) 82(3):781–9. doi: 10.1002/jpn3.70320
15. Ang JL, Athalye-Jape G, Rao S, Bulsara M, Patole S. Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 as a probiotic in preterm infants: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. (2023) 47(8):963–81. doi: 10.1002/jpen.2564
16. Dargenio VN, Cristofori F, Dargenio C, Giordano P, Indrio F, Celano G, et al. Use of Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 in paediatric gastrointestinal disorders: an updated review. Benef Microbes. (2022) 13(3):221–42. doi: 10.3920/BM2021.0151
17. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics. J Clin Gastroenterol. (2024) 58(6):533–53. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002
18. Cruchet S, Vázquez R, Bejarano R, Guzmán C, Furnes R, Higuera M, et al. Ibero-Latin American clinical practice guideline for the use of biotics in pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition: probiotics chapter. Bol Med Hosp Infant Mex. (2025) 82(Suppl 5):1–50. doi: 10.24875/BMHIM.M25000043

19. Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. Nutrients. (2019) 11(11):2762. doi: 10.3390/nu11112762
20. Dinleyici EC, PROBAGE Study Group, Vandenplas Y. Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. Acta Paediatr. (2014) 103(7):e300–5. doi: 10.1111/apa.12617
21. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugol Z, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. J Pediatr (Rio J). (2015) 91(4):392–6. doi: 10.1016/j.jped.2014.10.009
22. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo in children with acute diarrhoea–a double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. (2012) 36(4):363–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x
23. Szymański H, Szajewska H. Lack of efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the treatment of acute gastroenteritis: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. (2019) 38(10):e237–42. doi: 10.1097/INF.0000000000002355
24. Iramain R, Jara A, Ortiz J, Cardozo L, Morinigo R. Lactobacillus reuteri protectis DSM 17938 at high doses versus placebo in children with acute gastroenteritis in a pediatric emergency department. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2025) 80(5):760–6. doi: 10.1002/jpn3.70026
25. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in Thai children with acute gastroenteritis and normal or mild dehydration in an outpatient setting: a randomized controlled trial. J Trop Pediatr. (2025) 71(4):fmaf027. doi: 10.1093/tropej/fmaf027
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Br Med J. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
27. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.5 (updated August 2024). Cochrane. (2024). Available online at: https://training.cochrane.org/handbook
28. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol. (2014) 14(135):135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135
29. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Br Med J. (2019) 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE working group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J. (2008) 336(7650):924–6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
31. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (1997) 24(4):399–404. doi: 10.1097/00005176-199704000-00008
32. Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J. (1997) 16(12):1103–7. doi: 10.1097/00006454-199712000-00002
33. Georgieva M, Pancheva R, Rasheva N, Usheva N, Ivanova L, Koleva K. Use of the probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated infections in hospitalized Bulgarian children: a randomized, controlled trial. J IMAB. (2015) 21(4):895–900. doi: 10.5272/jimab.2015214.895
34. Kołodziej M, Szajewska H. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect. (2019) 25(6):699–704. doi: 10.1016/j.cmi.2018.08.017
35. Dinleyici EC, Ozen M, Guven S, Dalgic N, Karbuz A, Sutcu M, et al. Effect of Limosilactobacillus reuteri DSM17938 to prevent antibiotic-associated diarrhea in children: prospective, multi-center, randomized, placebo-controlled clinical trial (PEARL study). Eur J Pediatr. (2025) 184(7):408. doi: 10.1007/s00431-025-06249-8
36. Pernica JM, Arscott-Mills T, Steenhoff AP, Mokomane M, Moorad B, Bapabi M, et al. Optimising the management of childhood acute diarrhoeal disease using a rapid test-and- treat strategy and/or Lactobacillus reuteri DSM 17938: a multicentre, randomised, controlled, factorial trial in Botswana. BMJ Glob Health. (2022) 7(4):e007826. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007826
37. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Moutafi A, Thomas A, Orfanakou A, Papadopoulou A. Efficacy of an oral rehydration solution enriched with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and zinc in the management of acute diarrhoea in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrients. (2018) 10(9):1189. doi: 10.3390/nu10091189
38. Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Popova RV, Nuribekov SA, Gorelov AV. Optimisation of pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children: results of a randomised trial. Infektsionnye Bolezni. (2018) 16(2):70–6. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-70-76

39. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. N Engl J Med. (2018) 379(21):2002–14. doi: 10.1056/NEJMoa1802598

40. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of Lactobacillus reuteri in human health and diseases. Front Microbiol. (2018) 9:757. doi: 10.3389/fmicb.2018.00757

41. Dinleyici EC, Martínez-Martínez D, Kara A, Karbuz A, Dalgic N, Metin O, et al. Time series analysis of the microbiota of children suffering from acute infectious diarrhea and their recovery after treatment. Front Microbiol. (2018) 9:1230. doi: 10.3389/fmicb.2018.01230

42. Dinleyici EC, Ozen M, Kara A, Dalgic N, Kurugol Z, Guven S. Cost analysis of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in children with acute infectious gastroenteritis (PROBAGE study). J Pediatr Gastrol Enterol. (2017) 64(Suppl 1):432. doi: 10.1097/01.mpg.0000516381.25680.b4

43. Szajewska H, Benninga M, Chatonidi G, Costabile A, Lane J, Van Loo-Bouwman CA, et al. Probiotic human study design and reporting (PRODARE): recommendations to improve research practice. Adv Nutr. (2026) 17:100668. doi: 10.1016/j.advnut.2026.100668