

© Блохин Б.М., Прохорова А.Д., 2016

Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

В статье обсуждаются современные представления о роли нормальной кишечной микрофлоры в организме человека, о наиболее часто встречающихся причинах дисбиоза кишечника (антибиотик-ассоциированная диарея, острые и хронические воспалительные заболевания органов желудочно-кишечного тракта, включая инфекционные диареи, хеликобактерную инфекцию, синдром раздраженного кишечника, некротический энтероколит, синдромы мальабсорбции и др.), актуальные аспекты использования пробиотических препаратов при различной гастроэнтерологической патологии у детей различного возраста. Представлены классификация и состав современных пробиотиков, показания к их использованию.

**Ключевые слова:** дети, кишечная микрофлора, пробиотики, острая и хроническая гастроэнтерологическая патология.

В.М. Blokhin, A.D. Prokhorova

## MODERN ASPECTS OF PROBIOTICS USE IN PEDIATRIC PRACTICE

Polyclinic and Emergency Pediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article discusses current understanding of normal intestinal microflora role in the human body, most common causes of intestinal dysbiosis (antibiotic-associated diarrhea, acute and chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, including infectious diarrhea, *Helicobacter pylori* infection, irritable bowel syndrome, necrotizing enterocolitis, malabsorption syndromes and others), relevant aspects of probiotics use for different gastroenterological diseases in children of different ages. It presents classification and composition of modern probiotics, the indications for their use.

**Keywords:** children, intestinal microflora, probiotics, acute and chronic gastroenterological diseases.

Кишечная микрофлора (КМФ) играет важную роль в человеческом организме, помогая защитить своего хозяина от различных заболеваний [1, 2]. КМФ ингибирует пролиферацию и колонизацию патогенов, оккупируя потенциальные кишечные ниши, конкурируя за питательные вещества [1, 3]. Кроме того, КМФ способствует дифференцировке и созреванию резидентных кишечных иммунных клеток, включая

клетки Th17, регуляторные Т-клетки, лимфоидные клетки, а также IgA-продуцирующие В-лимфоциты [4]. КМФ также является метаболической средой, которая взаимодействует с клетками-хозяевами и обеспечивает функциональное поддержание гомеостаза [5]. Именно поэтому различные изменения КМФ становятся пусковым фактором в хронизации заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6].

### Контактная информация:

**Блохин Борис Моисеевич** – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, научный руководитель Детского медицинского центра УД Президента РФ  
**Адрес:** Россия, 119331, г. Москва, ул. Марии Ульяновой, 13  
**Тел.:** (916) 182-82-07, **E-mail:** blokhinb@gmail.com  
Статья поступила 8.06.16, принята к печати 15.07.15.

### Contact Information:

**Blokhin Boris Moiseevich** – MD., prof., Head of Polyclinic and Emergency Pediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University; Scientific Director of the Children's Medical Center of Presidential Administration of the Russian Federation  
**Address:** Russia, 119331, Moscow, Maria Ulyanova str., 13  
**Tel.:** (916) 182-82-07, **E-mail:** blokhinb@gmail.com  
Received on Jun. 8, 2016, submitted for publication on Jul. 15, 2016.

Причинами развития дисбиоза кишечника могут быть как внешние (например, диета, аппендэктомия и применение антибиотиков), так и внутренние факторы (например, генетическая предрасположенность, стресс, процессы старения).

Антибактериальная терапия (АБТ) является одним из наиболее мощных факторов, которые могут привести к нарушению здоровой КМФ. Под воздействием антибиотиков могут происходить трансформации в сторону увеличения в популяции нормальной транзитной флоры отдельных видов, характеризующихся наличием факторов патогенности: увеличением адгезивности, высокой биохимической активностью и энтеротоксинпродукцией, множественной лекарственной устойчивостью [7, 8]. Исследования показали, что введение антибиотиков в первый год жизни ассоциируется с ростом числа педиатрических больных с воспалительными заболеваниями кишечника [9, 10]. Кроме того, дисбиоз кишечника, обусловленный применением антибиотиков, часто приводит к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов, например, *Clostridium difficile* [11, 12]. *Clostridium difficile* вызывает значительную заболеваемость и смертность у госпитализированных пациентов и является серьезным осложнением у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [13].

Помимо АБТ, существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [14]. У младенцев, получавших антибиотики в первые годы жизни, в дальнейшем существенно возрастает заболеваемость болезнью Крона. Этот риск пропорционально увеличивается количеству курсов АБТ [15]. Эти данные имеют принципиальное значение с точки зрения долгосрочного прогноза, поскольку состав микробиоты толстой кишки — ключевой фактор развития воспалительных заболеваний кишечника [16, 17].

Ряд исследований свидетельствует о том, что изменения микробиоты кишечника могут внести свой вклад в развитие и/или прогрессирование целиакии [18]. У пациентов с целиакией были отмечены изменения кишечного метаболизма, в частности изменения продукции короткоцепочечных жирных кислот [19]. Также по результатам биопсии двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией выявлено более высокое распространение *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pasteurii*. Количество *Streptococcus anginosus* и *Streptococcus mutans*, напротив, ниже, чем у здоровых людей [20].

Значительную роль также играют транзитные функциональные расстройства билиарной системы, а также ферментопатии и аллергическое поражение слизистой оболочки кишечника. Большое число исследований показало, что нарушение КМФ участвует в патогенезе

синдрома раздраженной толстой кишки (СРК), в частности, влияет на развитие моторной дисфункции, нарушение проницаемости кишечной стенки и висцеральной болевой чувствительности [21, 22].

В последние годы коррекция дисбиоза рассматривается как одно из приоритетных направлений профилактики и лечения большого количества заболеваний человека. Лечение пробиотиками (ПБ) является оптимальной таргетной терапией при дисбиотических изменениях КМФ.

Современное определение ПБ было дано ВОЗ в 2002 г.: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина» [23]. ПБ — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. Наиболее часто используются штаммы лактобактерий (ЛБ) и бифидобактерий (ББ). Также для этой роли могут служить дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки. Кроме термина «пробиотики», достаточно часто употребляются еще два: «пребиотики» и «симбиотики». Пребиотики — неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстом кишечнике [24]. Симбиотики являются объединяющим понятием (пробиотики+пребиотики) и рассматриваются как вещества, улучшающие выживаемость и приживаемость в кишечнике ПБ, а также избирательно стимулирующие рост и жизнедеятельность индигенных ЛБ и ББ [25].

Согласно требованиям ВОЗ, микроорганизмы, входящие в состав ПБ, должны обладать следующими свойствами: быть непатогенными и нетоксичными; выживать в кишечнике; сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения; состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам; не должны угнетать нормальную КМФ; иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности. ПБ делятся на 3 группы: препараты, биологически активные добавки (БАД) и продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические бактерии [26].

В 1996 г. была принята классификация препаратов-ПБ, нормализующих КМФ (табл. 1).

Следует иметь в виду известную особенность современных заболеваний, какой является многофакторность их развития. В этой ситуации становится очевидным, что в качестве препаратов выбора должны предлагаться рационально комбинированные ПБ, имеющие широкий спектр физиологических эффектов [27].

## Классификация пробиотических препаратов

Группы ПБ	Препараты		БАДы	
	отечественные	зарубежные	отечественные	зарубежные
Монокомпонентные ПБ (в состав входит один конкретный штамм микроорганизма — представителя облигатной КМФ)	<i>Бифидосодержащие:</i> Бифидумбактерин Бифидумбактерин – форте Пробифор	Бифидоген Эугалан	Бифидобактерин 1000 Жидкий бифидум-бактерин Соя бифидум Ливео	
	<i>Лактосодержащие:</i> Лактобактерин Биобактон	Гастрофарм	Биобактон Наринэ Соя лактум	Вайтадофилюс
	<i>Колисодержащие:</i> Колибактерин	–	–	–
Поликомпонентные ПБ (в состав входит несколько штаммов облигатной КМФ)	<i>Бифидосодержащие:</i> Бифилонг	–	Нормофлорин LB Эуфлорин LB LB-комплекс Полибактерин Бифидумбактерин-Мульти 1,2,5 Экофлор Биовестин Биовестин-лакто	Примадофилюс Флорадофилюс Пробиотикс Ацидофилис
	<i>Лактосодержащие:</i> Ацилакт	–		
	<i>Бифидо- и лактосодержащие:</i> Бифацид <i>Бифидо- и колисодержащие:</i> Бификол	+ Нетоксигенный <i>Str.</i> <i>Faescium</i> (штамм SF 68) Линекс		
ПБ самоэлиминирующиеся антагонисты (препараты конкурентного действия, неотносящиеся к облигатным представителям нормальной КМФ) Бациллярные Сахаромицето-содержащие	<i>Споробактерии:</i> Бактиспорин Биоспорин	Бактисубтил Флонивин Б Энтерол	–	Лактофайбер Лактоспора ЭнричПро-Бионикс
Комбинированные ПБ (в состав входят несколько штаммов облигатной КМФ, находящихся в симбионтных отношениях, а также дополнительные вещества, оказывающие иммуномодулирующее действие – витамины, лизоцим, комплексный иммуноглобулин поливалентный)	<i>Бифидосодержащие:</i> Бифилиз <i>Лактосодержащие:</i> Аципол <i>Колисодержащие:</i> Бифилор	<i>Бифидо-содержащие:</i> Бифиформ	Ламинолакт Бифистим Кипацид	Бифиформ Малыш
Метаболические ПБ		Хилак форте		

Анализ данных литературы показал, что сферы применения средств пробиотического ряда постоянно расширяются, их используют в схемах лечения и профилактики дисбиозов различного происхождения (табл. 2).

Антибиотикассоциированная диарея (ААД), или *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, является частой нежелательной реакцией при проведении АБТ [28]. Применение ПБ для лечения и профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи является вполне логич-

ным ходом с точки зрения патогенеза данного состояния [29]. Пробиотическое действие против *C. difficile*-ассоциированной диареи основано на различных бактериальных антагонистических механизмах, таких как конкуренция за адгезию к слизистой оболочке кишки [30], а также колонизация кишечника [31], производство анти-микробных молекул [32] или модуляция воспалительных процессов в кишечнике [33]. Другой мишенью для пробиотического действия является снижение токсичности *C. difficile* [34].

Для профилактики диареи у детей и взрослых имеются доказательства об эффективности *Lactobacillus GG*, *L. casei DN-114 001* и *Saccharomyces boulardii* в определенных специфических обстоятельствах. Различные пробиотические штаммы, включающие *L. reuteri ATCC 55730*, *L. rhamnosus GG*, *L. casei DN-114 001* и *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)*, доказали свою эффективность в снижении тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей. Оральный прием ПБ уменьшает длительность диареи. Полученные в исследованиях данные свидетельствуют о том, что включение ПБ в терапию вирусного гастроэнтерита дает лучший эффект, чем их применение у больных с бактериальной или паразитарной инфекцией. Механизм действия штамм-специфичен: существуют доказательства эффективности некоторых штаммов ЛБ (например, *Lactobacillus casei* и *GG Lactobacillus reuteri ATCC 55730*) и *Saccharomyces boulardii*.

Несколько исследований показали значительные терапевтические выгоды при применении ПБ по сравнению с плацебо при СРК, продемонстрировав облегчение его симптомов, а также в облегчении боли в животе, уменьшении дискомфорта и вздутия живота [35].

*Lactobacillus reuteri* могут ослабить колики в течение недели применения, что показано в недавно проведенном исследовании, в котором участвовали 90 новорожденных с младенческими коликами, получавших грудное кормление.

В целом, данные литературы позволяют предположить, что некоторые ПБ уменьшают симптоматику СРК [36].

В настоящее время одной из изучаемых стратегий ведения пациентов с некротизирующим энтероколитом (НЭК) является использование пробиотических препаратов [37]. Возможно, имеют место стимуляция местного гуморального иммунного ответа; увеличение количества В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины, в т.ч. специфический антиротавирусный IgA; усиление фагоцитарной активности макрофагов; нормализация состояния КМФ [38]. Клинические исследования показали, что дополнительное применение ПБ снижает риск НЭК у недоношенных новорожденных. В мета-анализе 24 рандомизированных и квазирандомизированных исследований показано, что энтеральный прием ПБ предупреждает развитие тяжелого НЭК и смертность от всех причин у недоношенных детей (Cochrane Database Syst Rev. 2014; 4: CD005496).

Также ПБ применяются при ведении пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*. Некоторые штаммы ЛБ и ББ, так же как и *Bacillus clausii*, уменьшают побочные эффекты АБТ. ПБ могут быть полезны в качестве адъювантной терапии при эрадикации *H. pylori* с помощью антибиотиков [39]. Показано, что прием некоторых ПБ (ЛБ и ББ) может стимулировать противовоспалительный и противоаллергический ответ, что предположительно обу-

Таблица 2

Показания для применения ПБ и пребиотиков в гастроэнтерологии, основанные на доказательных данных (адаптировано: пробиотики и пребиотики World Gastroenterology Organisation, 2008)

Показания	Продукт	Рекомендуемая доза
Лечение острой инфекционной диареи у детей	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. reuteri ATCC 55730</i> <i>L. acidophilus+B. Infantis</i> <i>S. cerevisiae (boulardii)</i> возраст 1 год	$10^{10}$ – $10^{11}$ КОЕ, 2 раза в день $10^{10}$ – $10^{11}$ КОЕ, 2 раза в день $10^9$ КОЕ каждый, 3 раза в день 200 мг, 3 раза в день
Профилактика ААД у детей	<i>S. cerevisiae (boulardii)</i> возраст 1 год <i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. lactis BB-12+S. thermophilus</i>	250 мг, 2 раза в день $10^{10}$ КОЕ 1–2 раза в день $10^9+10^6$ КОЕ/г по формуле
Профилактика внутрибольничной диареи у детей	<i>B. clausii (Enterogermina штаммы)</i> <i>L. acidophilus CL1285+L. casei Lbc80r</i> <i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. lactis BB-12+S. thermophilus</i> <i>B. lactis BB-12</i>	$2 \cdot 10^9$ спор, 3 раза в день $5 \cdot 10^{10}$ КОЕ, 1 раз в день $10^{10}$ – $10^{11}$ КОЕ, 2 раза в день $10^8$ – $10^7$ КОЕ/г по формуле $10^9$ КОЕ, 2 раза в день
Адъювантная терапия при эрадикации <i>H. pylori</i>	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. clausii (Enterogermina штаммы)</i> <i>L. casei DN-114</i> в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus+S. thermophilus</i>	$6 \cdot 10^9$ КОЕ, 2 раза в день $2 \cdot 10^9$ спор, 3 раза в день $10^{10}$ КОЕ, 2 раза в день
Уменьшение симптомов, связанных с неперевариваемостью лактозы	Обычный йогурт с <i>L. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	Йогурт, температурно не обработанный после пастеризации, содержит необходимые культуры для переваривания лактозы
Уменьшение некоторых симптомов при СРК	<i>B. infantis 35624</i> <i>L. rhamnosus GG</i>	$10^8$ КОЕ, 1 раз в день $6 \cdot 10^9$ КОЕ, 2 раза в день
Профилактика НЭК у недоношенных новорожденных	<i>L. acidophilus+B. infantis (Infloran штаммы)</i>	$10^9$ КОЕ каждого, 2 раза в день

словлено их способностью компенсировать нарушения состава КМФ и нормализовывать проницаемость кишечной стенки. Опубликованы результаты мета-анализа исследований, посвященных эффективности первичной профилактики атопического дерматита (АтД) у детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям. В ходе трех исследований *Lactobacillus rhamnosus GG* применялись в качестве монотерапии или в сочетании с другими ПБ беременным женщинам в течение 2–4 недель до родов и после рождения на срок до 6 месяцев. Назначение ПБ привело к значительному снижению показателей заболеваемости АтД в течение первых 2 лет жизни по сравнению с плацебо [40].

Существуют доказательства того, что некоторые штаммы ПБ и пребиотическая олигофруктоза эффективны для повышения иммунного ответа. В результате проведенных недавно исследований была показана способность ПБ улучшать иммунный ответ на введение вакцин [41]. Исследование SYNCAN оценивало эффект олигофруктозы в сочетании с двумя пробиотическими штаммами у пациентов с риском развития рака толстой кишки. Результаты исследования позволяют предполагать, что синбиотический препарат может уменьшить экспрессию биомаркеров рака толстой кишки [42].

Еще одной сферой применения ПБ является их использование у больных с мальабсорбцией лактозы. *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus* улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, относящиеся к ее непереносимости. Эти данные были подтверждены во множестве контролируемых исследований с применением йогуртов с живой культурой [43].

Кроме перечисленных выше областей профилактического применения ПБ, в настоящее время наметились предпосылки для расширения их использования. Так, уже проведены первые клинические исследования и получены результаты эффективности ПБ в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [44], кариеса [45] и нозокомиальной (в первую очередь ротавирусной) диареи [46].

В последние годы использование ЛБ в качестве носителя для доставки фрагментов антител рассматривается в качестве альтернативного подхода в лечении вирусных и бактериальных инфекций. Поскольку ПБ устойчивы в условиях среды ЖКТ, они могут доставить антитела (например, против ротавирусной инфекции) непосредственно к поверхности слизистой оболочки. ЛБ, являясь частью нормальной КМФ, проявляют высокую безопасность и эффективность в проведенных исследованиях. Таким образом, открывается широкое поле для новых подходов к терапии вирусных и бактериальных диарей [47].

Одним из наиболее клинически изученных является штамм *Bifidobacterium lactis Bb-12*<sup>®</sup>.

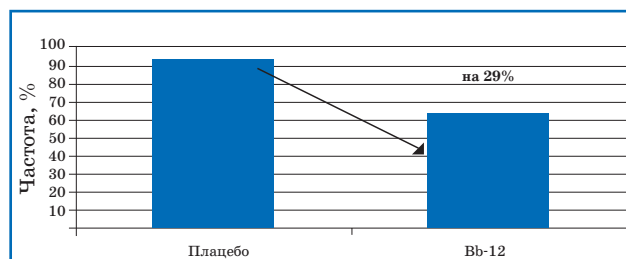


Рисунок. Клиническая эффективность штамма Bb-12 и частота ОРИ у детей.

Он зарекомендовал себя как наиболее эффективный для лечения нарушений КМФ, особенно у грудных детей, так как он максимально соответствует КМФ этих детей. *Bifidobacterium lactis Bb-12*<sup>®</sup> используется в пищевой промышленности и в качестве пищевых добавок с 1985 г., описан в более чем 370 научных публикаций 180 клинических исследований, *Bifidobacterium (Bb-12)*<sup>®</sup> является лучшей в мире документально изученной ББ. Основными механизмами действия *Bifidobacterium Bb-12*<sup>®</sup> являются усиление иммунного ответа [48], влияние на врожденный иммунитет [49], модификация микробиоты [50].

Доказана клиническая эффективность *Bifidobacterium lactis Bb-12*<sup>®</sup> в терапии ААД [51]. Изучено влияние *Bifidobacterium animalis подвида lactis Bb-12*<sup>®</sup> на риск острых инфекционных заболеваний у здоровых младенцев. В частности, штаммы ПБ *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium lactis* рекомендованы в лечении и предупреждении диареи у детей и аллергических заболеваний [52]. *B. animalis subsp. lactis Bb-12 (Bb-12)* продемонстрировал усиление устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к инфекции за счет увеличения активной стимуляции локальной продукции секреторного IgA у здоровых младенцев [53].

Обнаружено снижение частоты респираторных инфекций при добавлении в терапию одного ПБ *Bb-12* [54] (см. рисунок). Исследования показали либо снижение частоты инфекций [55, 56] или уменьшение продолжительности и/или тяжести инфекции [57] после потребления ПБ.

Результаты исследования показали, что употребление любого из пробиотических штаммов *Bb-12*<sup>®</sup> или *L. casei 431*<sup>®</sup> значительно увеличивает антигенспецифические иммунные реакции у здоровых лиц после вакцинации против гриппа, могут быть безопасным и эффективным средством для улучшения иммунной функции, дополняя ответ на антигенную стимуляцию [58, 59].

Ряд клинических исследований недоношенных детей продемонстрировал безопасность применения ПБ для профилактического создания симбиотической микробиоты, которая может подавить рост патогенных микроорганизмов. *Bifidobacterium Lactis Bb-12* был выбран для исследования потому, что было показано, что этот штамм микроорганизма имеет самую высокую адгезию к слизистой оболочке ЖКТ чело-

века из всех испытанных ББ, а, следовательно, обнаружена самая высокая эффективность колонизации этим штаммом [60].

Таким образом, не вызывает сомнения обо-

снованность терапии ПБ при широком спектре нозологий. Постоянно расширяется спектр применения данных препаратов, открываются новые возможности терапии различных заболеваний.

## Литература

1. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Niñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (5): 321–335.
2. Kamada N, Niñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology.* 2014; 146 (6): 1477–1488.
3. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Niñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat. Immunol.* 2013; 14(7): 685–690.
4. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011; 331 (6015): 337–341.
5. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T-cells. *Nature.* 2013; 504 (7480): 446–450.
6. Ильенко Л.И., Холодова И.Н. Дисбактериоз кишечника у детей. *Лечебное дело.* 2008; 2: 3–13.
7. Beyer G, Heimer-Bau M, Ziege S, Edlund C, Lode H, Nord CE. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* 2000; 7: 548–550.
8. Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 4: 513–522.
9. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (12): 2687–2692.
10. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2012; 130 (4): 794–803.
11. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16 (8): 775–778.
12. Schubert AM, Sinani H, Schloss PD. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *MBio.* 2015; 6 (4): 00974.
13. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (7): 526–536.
14. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 635: 113–134.
15. Hviid A, Svansson H, Frisch M. Использование антибиотиков и воспалительные заболевания кишечника у детей. *Gut.* 2011; 60: 49–54.
16. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol. Evol.* 2006; 21: 517–523.
17. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007; 62: 1223–1236.
18. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015; 7 (8): 6900–6923.
19. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, Ndagijimana M, Vernocchi P, Ricciuti P, Gagliardi F, Laghi L, Crecchio C, Guerzoni ME, Gobetti M, Francavilla R. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol.* 2011; 11: 219.
20. Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79 (18): 5472–5479.
21. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11 (8): 497–505.
22. Öhman L, Törnblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (1): 36–49.
23. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. Использование продуктов про- и пребиотического действия в детском питании. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (6): 64–69.
24. Hoesl C, Altwein JE. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur. Urol.* 2005; 47: 288–296.
25. Sanders ME, Huis in't Veld J. Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999; 76: 293–315.
26. Камалова А.А. Обоснование и результаты применения пробиотиков при гастродуоденальной патологии. *Практическая медицина.* 2011; 49 (1): 86–88.
27. Dunne C, Murphy L, Flynn S, O'Mahony L, O'Halloran, et al. Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999; 76: 279–292.
28. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (16): 1539–1548.
29. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2007; 335 (7610): 80.
30. Banerjee P, Merkel GJ, Bhunia AK. *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* B-30892 can inhibit cytotoxic effects and adhesion of pathogenic *Clostridium difficile* to Caco-2 cells. *Gut Pathog.* 2009; 1 (1): 8.
31. Kondepudi KK, Ambalam P, Karagin PH, Nilsson I, Wadström T, Ljungh Å. A novel multi-strain probiotic and synbiotic supplement for prevention of *Clostridium difficile* infection in a murine model. *Microbiol. Immunol.* 2014; 58 (10): 552–558.
32. Schoster A, Kokotovic B, Permin A, Pedersen PD, Dal Bello F, Guardabassi L. In vitro inhibition of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* by commercial probiotic strains. *Anaerobe.* 2013; 20: 36–41.
33. Boonma P, Spinler JK, Venable SF, Versalovic J, Tumwasorn S. *Lactobacillus rhamnosus* L34 and *Lactobacillus casei* L39 suppress *Clostridium difficile*-induced IL-8 production by colonic epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 177.
34. Trejo FM, De Antoni GL, Pérez PF. Protective effect of bifidobacteria in an experimental model of *Clostridium difficile* associated colitis. *J. Dairy Res.* 2013; 80 (3): 263–269.
35. Jun Sik Yoon, Won Sohn, Oh Young Lee, Sang Pyo Lee, Kang Nyeong Lee, Dae Won Jun, Hang Lak Lee, Byung Chul Yoon, Ho Soon Choi, Won-Seok Chung, Jae-Gu Seo. Disclosures. Effect of Multispecies Probiotics on Irritable Bowel Syndrome. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 29 (1): 52–59.
36. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 177–184.
37. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2007; 369: 1614–1620.
38. Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67 (4): 1628–1633.
39. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 1181–1188.
40. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008; 9 (2): 93–103.

41. Paul V Licciardi, Mimi LK Tang. Vaccine Adjuvant Properties of Probiotic Bacteria. *Discovery medicine*. 2011; 12 (67): 525–533.
42. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br. J. Nutr.* 2002; 87 (Suppl. 2): 163–168.
43. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 187–191.
44. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76 (6): 1249–1255.
45. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* 2005; 24 (4): 481–491.
46. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.* 2001; 138 (3): 361–365.
47. Beatriz Alvarez, Kasper Krogh-Andersen, Christian Tellgren-Roth, Noelia Martinez, Gökçe Günaydin, Yin Lin, M. Cruz Martín, Miguel A. Alvarez, Lennart Hammarström, Harold Marcotte. An Exopolysaccharide-Deficient Mutant of *Lactobacillus rhamnosus GG* Efficiently Displays a Protective Llama Antibody Fragment against Rotavirus on Its Surface. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81 (17): 5784–5793.
48. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis Bb12* supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2008; 64 (4): 418–422.
49. Ruiz PA, Hoffmann M, Szczesny S, Blaut M, Haller D. Innate mechanisms for *Bifidobacterium lactis* to activate transient pro-inflammatory host responses in intestinal epithelial cells after the colonization of germ-free rats. *Immunology*. 2005; 115: 441–5010. 1111/j.1365-2567.2005.02176.x
50. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis Bb12* supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44 (11): 4025–4031.
51. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, et al. *Bifidobacterium lactis Bb12* enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2012; 36 (1) (Suppl.): 106S–177S. 1177/014860711143081736/1\_suppl/106S
52. Floch MH, Walker AW, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use - 2008. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (Suppl. 2): 104–108.
53. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int. J. Food Microbiol.* 1998; 42: 39–44.
54. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila, K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect. Immun.* 1996; 64: 5403–5405.
55. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009; 124: 172–179.
56. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei (DN-114 001)* to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, clusterrandomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010; 64: 669–677.
57. Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, et al. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum VRI-003* and mucosal immunity in endurance athletes. *Br. J. Sports Med.* 2008; 44: 222–226.
58. Giuliano Rizzardini, Dorte Eskesen, Philip C. Calder, Amedeo Capetti, Lillian Jespersen, Mario Clerici. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, BB-12w and *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei*, L. casei 431w in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107 (6): 876–884.
59. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei*, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2012; 107: 876–884.
60. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8: 293–296.

## РЕФЕРАТЫ

### КОМОРБИДНОСТЬ АТОПИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И СИНДРОМАМИ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Задача исследования – оценить взаимосвязь между аллергическими симптомами в раннем возрасте и возникновением диагностированных позже расстройств аутистического спектра (РАС) и синдромов дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) в детском возрасте. Исследовательской базой служила популяционная продольная когорта детей, включенных в Национальную программу медицинского страхования Тайваня в 2000–2010 гг. Сначала были выявлены 387 262 детей с диагнозом atopический дерматит (АД) в возрасте до 2 лет, также в соотношении 1:1 были выбраны дети без АД. Для оценки раннего начала и кумулятивных эффектов аллергических проявлений при РАС и СДВГ был проведен регрессионный анализ Кокса. Согласно результатам, у 0,5% детей с диагнозом АД также был диагностирован РАС и у 3,7% детей – СДВГ, что значительно выше, чем соответствующие показатели (0,4 и 2,9%) у

их сверстников без АД. Диагноз АД, поставленный в возрасте до 2 лет, был связан с повышенным коэффициентом риска (КР) развития РАС на 10% и СДВГ на 16%. Такое увеличение было особенно заметно среди детей с более тяжелой формой АД и АД с ранним началом. КР был особенно высок у детей с персистирующим течением АД и возникновением atopических заболеваний дыхательных путей в детском возрасте (например, для РАС скорректированный КР составил 1,75 и 2,13 соответственно,  $p < 0,001$ ). Наблюдаемые повышенные риски возникновения РАС и СДВГ, связанные с АД в раннем детстве, предполагают, что нарушенная иммунологическая реакция может оказывать влияние на развитие нервной системы и должна учитываться в выборе лечения.

Tzu-Chu Liao, Yi-Ting Lien, Sabrina Wang, Song-Lih Huang, Chuan-Yu Chen. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 171: 248–255.