

Возможные меры по снижению рисков развития антибиотикоассоциированных диарей у детей

М.Л.Бабаян[✉]

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева»
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

В настоящее время известно, что ключевую роль в поддержании здоровья человека играет кишечная микрофлора. При некоторых заболеваниях уже выявлены характерные нарушения состава микробиома, которые, в свою очередь, могут способствовать обострению и ухудшению течения основного заболевания. Сегодня достаточно актуальной проблемой являются антибиотикоассоциированные диареи (ААД) у детей. Нередко развитие ААД связано с расстройством функционирования микрофлоры кишечника. Развитие ААД в более поздние сроки, по-видимому, обусловлено колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий. Для предотвращения развития дисбиотических изменений при антибактериальной терапии необходимо наряду с антибиотиками назначать пробиотики. Штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) – один из наиболее изученных штаммов бифидобактерий. Результаты многочисленных исследований, доказавших клиническую эффективность и безопасность штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), послужили основанием широкого его использования во всем мире в качестве компонента продуктов питания, лекарственных препаратов и пищевых добавок.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, дисбиотические нарушения, антибиотики, антибиотикоассоциированная диарея, пробиотики, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Линекс® Форте, Линекс для детей® капли.

[✉]margarita.babayan@gmail.com

Для цитирования: Бабаян М.Л. Возможные меры по снижению рисков развития антибиотикоассоциированных диарей у детей. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 58–62.

Possible measures to reduce the risk of developing antibiotic-associated diarrhea in children

M.L.Babaian[✉]

N.I.Pirogov Pediatrics Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125412, Russian Federation, Moscow, ul. Taldomskaia, d. 2

At present, it is known that the intestinal microflora plays a key role in maintaining human health. In some diseases, characteristic violations of the microbiome have already been identified, which, in turn, can exacerbate and worsen the course of the underlying disease. Today, antibiotic-associated diarrhea (AAD) in children is quite an actual problem. Often, the development of AAD is associated with a breakdown in the functioning of the intestinal microflora. The development of AAD in later periods is apparently due to colonization of the intestine with opportunistic bacterial strains. To prevent the development of dysbiotic changes with antibacterial therapy, it is necessary to prescribe probiotics along with antibiotics. *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (BB-12) is one of the most studied strains of bifidobacteria. The results of numerous studies that have proved the clinical efficacy and safety of the strain *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (BB-12) served as the basis for its widespread use throughout the world as a component of food products or medicines and food additives.

Key words: intestinal microflora, dysbiotic disorders, antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, probiotics, *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (BB-12), Linex® Forte, Linex for children® drops.

[✉]margarita.babayan@gmail.com

For citation: Babaian M.L. Possible measures to reduce the risk of developing antibiotic-associated diarrhea in children. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 1: 58–62.

В настоящее время известно, что ключевую роль в поддержании здоровья человека играет кишечная микрофлора. Более того, кишечную микробиоту часто относят к скрытому метаболическому «органу» человека, который оказывает колоссальное влияние на физиологические процессы, метаболизм макроорганизма и иммунную систему. При этом изменение состава кишечной микробиоты может наблюдаться при различной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – синдроме раздраженного кишечника, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и др., а также при аллергических и иммунопатологических состояниях, приеме антибактериальных средств [1].

Развитие новых молекулярно-генетических технологий позволило идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию. Так, в 1999 г. был предложен метод секвенирования (определение нуклеотидной последовательности) генов 16S рибосомальной РНК амплифицированных бактерий, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника [2]. Этот ген есть в геноме всех бактерий, но отсутствует у эукариот и вирусов и содержит видоспецифические участки, которые и используют для видовой идентификации бактерий.

Известно, что в кишечнике человека содержится более 1 тыс. разных видов бактерий, при этом общая чис-

ленность клеток интестинальной микрофлоры составляет в среднем 10^{13} – 10^{15} КОЕ/г; что в 10 раз превышает количество собственных клеток организма [3].

На основании многолетних исследований, проведенных в этой области, микрофлору кишечника принято подразделять на несколько групп:

- облигатная флора, в которую входят микроорганизмы, постоянно населяющие кишечник;
- факультативная (условно-патогенная) флора, к которой относятся бактерии, живущие в организме человека, не вызывая заболевания при нормальном состоянии иммунной системы;
- транзиторная флора, представители которой не приспособлены жить в организме человека, и их выделение носит случайный характер;
- патогенная флора – возбудители инфекционных заболеваний, которые в норме не присутствуют в организме человека.

В 2008 г. был запущен глобальный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), ставивший своей целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Термин «микробиом» был впервые введен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. Расшифровкой генома бактерий, населяющих ЖКТ, занимается Европейский консорциум «Meta-HIT». Уже расшифровано около 3 млн генов, что примерно в 150 раз больше набора генов человека. Результаты проекта позволят производить дальнейшие иссле-

дования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа [4].

В 2011 г. из огромного количества бактерий, колонизирующих ЖКТ было выделено 3 доминирующих рода микроорганизмов: *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Prevotella*. Таким образом, в настоящее время все человечество может быть разделено на 3 энтеротипа, основываясь на кишечную микрофлору. К первому энтеротипу относятся люди с доминированием *Bacteroides*, второй энтеротип – с доминированием *Ruminococcus*, третий – *Prevotella*. Каждый энтеротип имеет не только свойственный ему род бактерий, но и отличается соотношением отдельных представителей данного вида микроорганизмов [5, 6].

У взрослого человека состав кишечной микрофлоры уникален, что позволяет рассматривать ее как своеобразные отпечатки пальцев. При этом микрофлора здорового человека идеально адаптирована к потребностям организма, и поэтому ее состав достаточно стабилен и устойчив на протяжении всей жизни. Эта стабильность, вероятнее всего, обусловлена развитием иммунологической толерантности к контаминирующим кишечник микроорганизмам на самых ранних этапах жизни человека [7].

Надо отметить, что, несмотря на стабильность кишечной микрофлоры, в ней могут происходить некоторые изменения. Состояние, при котором в кишечнике доминирует количество потенциально вредных бактерий, называется дисбиозом [8]. При многих заболеваниях микрофлора кишечника становится менее разнообразной. Кроме того, некоторые заболевания сопровождаются определенными изменениями микрофлоры, которые могут быть характерным признаком данного заболевания и способствовать обострению и ухудшению течения заболевания.

Так, при целиакии наблюдается специфическая модель кишечной микрофлоры с обилием *Firmicutes* (род *Ruminococcus*) [9]. Характерная микробная картина выявляется также при ВЗК. A.Schwartz и соавт. показали, что количество *Firmicutes phylum*, особенно вида *Faecalibacterium prausnitzii*, снижено в кишечнике пациентов с ВЗК по сравнению с контролем. В другом исследовании было показано, что использование антибиотиков у детей относительно увеличивает риск развития ВЗК. Эта связь показана больше в отношении болезни Крона, особенно если антибиотики применялись в раннем детстве. У взрослых пациентов с ВЗК было выявлено снижение *Bifidobacteria* и повышение *Streptococci* при болезни Крона и *Lactobacilli* при язвенном колите [10–12]. Выявлена отрицательная корреляция между выраженностью симптомов синдрома раздраженного кишечника и такими бактериями, как *Faecalibacterium* и *Eubacterium rectal*. Положительная связь была выявлена между симптомами и количеством *Gammaproteobacteria* [13, 14]. У детей с атопией снижено количество бифидо- и лактобактерий и *Bacteroides*, повышено количество бактерий *Clostridium difficile* по сравнению со здоровыми детьми [15–17].

Достаточно частой причиной развития дисбиоза кишечника как у взрослых, так и у детей является антибактериальная терапия.

В настоящее время в лечении многих заболеваний у детей (не всегда обоснованно) применяются антибиотики. В связи с этим достаточно актуальной проблемой являются антибиотикоассоциированные диареи (ААД). Согласно общепринятому определению, ААД – это как минимум 3 и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 нед после их отмены, если не выявлена другая причина диареи [18].

По данным разных авторов, частота развития ААД составляет 5–30% у взрослых [19, 20] и 8–26% у детей [21, 22].

Факторами риска развития ААД у детей являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие более одного сопут-

ствующего заболевания, иммунодефицитное состояние [23, 24].

Чаще ААД возникает при использовании цефалоспоринов (9–43%), амоксициллин/клавуланата (23–71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), эритромицина (16%), других макролидов (8%), клиндамицина (20–30%). При этом способ введения антибактериальных средств особой роли не играет. Так, при пероральном приеме антибиотиков, помимо влияния на кишечную микрофлору, происходит местное воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении они воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки.

Причины, способствующие развитию диареи на фоне приема антибиотиков, можно представить в виде трех групп:

- аллергические, токсические, и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков;
- нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты.

Таким образом, ААД у детей могут быть неинфекционного и инфекционного характера. Среди неинфекционных диарей, вызванных антибиотиками, можно отметить гиперкинетическую (моторную) диарею. Так, 14-членные макролиды, раздражая мотилиновые рецепторы кишечника, способствуют усилению перистальтики и учащению стула. Стимулируют моторику тонкой кишки также клавулановая кислота и ее метаболиты. Такие антибиотики, как неомицин и тетрациклин оказывают прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника [25].

Нередко развитие ААД связано с расстройством функционирования микрофлоры кишечника. В результате снижения в нем количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии нарушается метаболическая функция кишечной микрофлоры. Например, нарушается переваривание и всасывание углеводов, что способствует развитию осмотической диареи. Другим важным последствием нарушения состава кишечной микрофлоры является изменение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. В норме первичные (конъюгированные) желчные кислоты поступают в просвет тонкой кишки, где подвергаются деконъюгации под действием микрофлоры. В результате измененной микрофлоры кишечника образуется повышенное количество деконъюгированных желчных кислот, которые поступают в просвет толстой кишки и стимулируют секрецию хлоридов и воды (развивается секреторная диарея).

Считается, что ААД, развившаяся в первые трое суток от начала лечения антибиотиками, имеет в своей основе метаболические расстройства (неинфекционная диарея). Развитие ААД в более поздние сроки, по-видимому, обусловлено колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий. При этом ААД может наблюдаться не только во время приема антибактериальных препаратов, но и через некоторое время после прекращения антибиотикотерапии. Поэтому для предотвращения развития дисбиотических изменений микрофлоры кишечника и ААД при антибактериальной терапии необходимо наряду с антибиотиками назначать пробиотики. Однако не все пробиотики одинаково эффективны. В соответствии с рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), эффекты пробиотиков штамм-специфичны, т.е. конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе бактерий [26, 27]. ВОЗ рекомендует проводить идентификацию штамма, проводя генетическое и фенотипическое типирование [28, 29]. Иными словами, каждый штамм должен иметь свой «паспорт», который позволит отли-

чать данный штамм от другого штамма и заявлять об его эффективности, безопасности. Производителем продуктов рекомендуется указывать класс, вид и направленность штамма каждого пробиотика [28, 29].

Так, штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) – один из наиболее изученных штаммов бифидобактерий. Результаты многочисленных исследований, доказавших клиническую эффективность и безопасность штамма BB-12, послужили основанием широкого его использования во всем мире в качестве компонента продуктов питания или лекарственных препаратов и пищевых добавок. В 2008 г. штаммам *Bifidobacterium animalis* был присвоен статус QPS (Qualified Presumption of Safety – статус квалифицированной презумпции безопасности) в Европе (Европейское управление безопасности пищевых продуктов, 2008). Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) штамм получил статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный). Геном BB-12 был полностью секвенирован в 2010 г. [30, 31].

В ходе многочисленных исследований было показано, что штамм BB-12 обладает хорошей способностью к адгезии к слизистой оболочке кишечника, что определяет высокий колонизационный потенциал данного штамма. Этот штамм устойчив к действию агрессивных сред организма человека – соляной кислоты и желчи. Это объясняется, во-первых, способностью синтезировать pH-зависимую аденозинтрифосфорную кислоту, регулирующую кислотно-основной баланс внутри бактерии [32]; во-вторых – наличием гидролазы солей желчных кислот, позволяющей бактерии сохранять активность в присутствии желчи [33]. Известно, что на фоне применения BB-12 в кишечнике младенцев увеличивается количество бифидобактерий. BB-12 не только сохраняет свою жизнеспособность при прохождении верхних отделов ЖКТ, но и принимает активное участие в процессах метаболизма [34]. Так, показано, что штамм способствует повышению содержания короткоцепочечных жирных кислот и снижению pH кала.

Более того, BB-12 продуцирует бактериоциноподобную субстанцию (bacteriocin-like inhibitory substance – BLIS), которая способна ингибировать рост тестируемых штаммов, в частности *Listeria monocytogenes*, который отобран в качестве эталона для изучения бактериоцинов. Кроме того, BB-12 производит бифицин C6165, который ингибирует рост *Enterococcus*, *Staphylococcus* и *Alicyclobacillus acidoterrestris* [35, 36].

Известно, что BB-12 способствует укреплению иммунной системы. Так, было показано, что у детей, получающих данный штамм, достоверно реже развивались респираторные инфекции.

При использовании BB-12 у младенцев и детей раннего возраста были отмечены благоприятные клинические эффекты, связанные с активацией местного иммунитета ЖКТ [37]. Выраженный положительный эффект BB-12 был подтвержден в отношении снижения частоты возникновения и продолжительности инфекционной диареи, в том числе ротавирусной, и ААД у младенцев и детей раннего возраста [38].

Одним из современных пробиотических препаратов, каждая капсула которого содержит комбинацию лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и BB-12, является Линекс® Форте. Данные бактерии определены по гено- и фенотипу – имеют «паспорт» штамма. Применение высокотехнологичного процесса лиофилизации гарантирует сохранность заявленного количества жизнеспособных бактерий на конец срока годности.

Бактерии, входящие в состав препарата, потенцируют действие друг друга. Так, показано, что адгезия BB-12 к слизистой оболочке кишечника возрастает более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий [39]. В свою очередь хорошая способность к адгезии к слизистой оболочке кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма.

Линекс® Форте может быть назначен как с целью защиты микрофлоры кишечника от негативного влияния антибиотиков и профилактики ААД, так и для коррекции микробиоценоза и лечения ААД. Для профилактики ААД прием препарата нужно начинать с 1-го дня приема антибиотиков по 1 капсуле 1 раз в день независимо от возраста пациента. Для лечения ААД препарат назначают в следующих дозах: детям с рождения до 2 лет – по 1 капсуле 1 раз в день, детям от 2 до 12 лет – по 1 капсуле 1–2 раза в день, детям старше 12 лет и взрослым – по 1 капсуле 2–3 раза в день в зависимости от выраженности симптомов.

Эффективность комплекса пробиотиков LA-5 и BB-12 в профилактике ААД показана во многих исследованиях. Так, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 343 пациента получали в течение 7 дней антибактериальную терапию. При этом частота ААД в основной группе (пациенты, получавшие комплекс пробиотических штаммов) была достоверно ниже (по сравнению с группой плацебо). В случае развития ААД у пациентов, в терапии которых использовались пробиотики, длительность диареи была достоверно меньше по сравнению с группой плацебо. В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у взрослых пациентов, получавших 7-дневный курс пероральной антибактериальной терапии (цефадроксил, амоксициллин), после окончания приема антибиотиков, применение пробиотических штаммов сопровождалось снижением относительного риска ААД, продолжительности и выраженности диареи [40, 41].

Таким образом, препарат Линекс® Форте может применяться как для профилактики, так и для лечения ААД. У детей с рождения с этой же целью может быть использована более удобная форма – биологически активная добавка к пище – Линекс для детей® капли. Данная форма также содержит высокую концентрацию BB-12 (в суточной дозе содержится 1×10^9 КОЕ). Линекс для детей® капли назначают по 6 капель в сутки во время еды. Капли можно добавлять в молоко, молочные или другие негорячие напитки. При одновременном назначении с антибиотиками принимать не ранее, чем через 3 ч после антибиотиков. При этом с целью профилактики ААД Линекс для детей® в форме капель и Линекс® Форте могут назначаться с первого дня проведения антибактериальной терапии. Для коррекции уже развившейся ААД эти препараты могут использоваться в составе комплексной терапии.

Литература/References

- Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229: 586–97.
- Suau A, Bonnet R, Sutren M et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65 (11): 4799–807.
- Egert M, de Graaf AA, Smidt H et al. Beyond diversity: functional microbiomics of the human colon. *Trends Microbiol* 2006; 14: 86–91.
- Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *MetaHIT Consortium. Nature* 2010; 464 (7285): 59–65.
- Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor A. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One* 2012; 7: e34242.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473 (7346): 174–80.
- Булатова Е.М., Богданова Н.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека. *Медицинский совет*. 2013; 1: 30–3. / Bulatova E.M., Bogdanova N.M. Kischechnaia mikroflora – odin iz faktorov formirovaniia zdorov'ia cheloveka. *Meditsinskii sovet*. 2013; 1: 30–3. [in Russian]
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104: S1–S63.
- Sellitto M, Bai G, Serena G et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One* 2012; 7: e33387.
- Schwartz A, Jacobi M, Frick J-S et al. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2010; 157: 240–4.e1.

11. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V et al. Acute appendicitis is characterized by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut* 2011; 60: 34–40.
12. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60: 49–54.
13. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1782–91.
14. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006.
15. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedon JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087–94.
16. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 434–40.
17. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 646–52.
18. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Смекта в лечении заболеваний кишечника. *РМЖ*. 2005; 13 (7): 464–6. / Grigor'eva G.A., Meshalkina N.Yu. Smekta v lechenii zaboolevaniy kishechnika. *RMZh*. 2005; 13 (7): 464–6. [in Russian]
19. Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. Clostridium difficile-инфекция у детей. *РМЖ*. 2004; 12 (5): 373–7. / Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Korovina N.A. Clostridium difficile-infektsiia u detei. *RMZh*. 2004; 12 (5): 373–7. [in Russian]
20. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш., Нуртдинова Р.А. и др. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника у детей. *Дет. гастроэнтерология*. 2005; 2: 3–6. / Nizhevich A.A., Khasanov R.Sh., Nurtidinova R.A. i dr. Antibiotik-assotsirovannyi disbakterioz kishechnika u detei. *Det. gastroenterologiya*. 2005; 2: 3–6. [in Russian]
21. Шендеров Б.А. Медицинская микробная этиология и функциональное питание. М.: Грант, 1998. Т. 1; с. 286. Т. 2; с. 412. / Shenderov B.A. Meditsinskaiia mikrobnaiia etiologiya i funktsional'noe pitaniie. M.: Grant, 1998. T. 1; s. 286. T. 2; s. 412. [in Russian]
22. Шербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диарей связанной с приемом антибиотиков у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2004; 3 (2). / Shcherbakov P.L., Tsvetkov P.M., Nechaeva L.V. Profilaktika diarei svyazannoi s priemom antibiotikov u detei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2004; 3 (2). [in Russian]
23. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Геотар-Медиа, 1998; с. 492–4. / Uchaikin V.F. Rukovodstvo po infektsionnym zabolevaniyam u detei. M.: Geotar-Media, 1998; s. 492–4. [in Russian]
24. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 702–10.
25. Torres JF, Cedillo R, Sanchez J et al. Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. *J Clin Microbiol* 1984; 20 (2): 274–5.
26. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline World Gastroenterology Organization, 2011. <http://www.worldgastroenterology.org>
27. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada, 2002.
28. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline World Gastroenterology Organization, 2011. <http://www.worldgastroenterology.org>.
29. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada, 2002.
30. Garrigues C, Johansen E, Pedersen MB. Complete genome sequence of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, a widely consumed probiotic strain. *J Bacteriol* 2010; 192 (9): 2467–8.
31. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013; 2. / Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Shtamm-spetsificheskie svoistva Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12. Effektivnaia farmakoterapiia. *Pediatriia*. 2013; 2. [in Russian]
32. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H⁺-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol* 2004; 93(1): 109–13.
33. Garrigues C, Stuer-Lauridsen B, Johansen E. Characterisation of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and other probiotic bacteria using genomics, transcriptomics and proteomics. *Aust J Dairy Technol* 2005; 60: 84–92.
34. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 (2): 177–81.
35. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol* 2000; 78 (1): 80–8.
36. Martinez FA, Dominguez JM, Converti A, Oliveira RP. Production of bacteriocin-like inhibitory substance by *Bifidobacterium lactis* in skim milk supplemented with additives. *J Dairy Res* 2015; 82 (3): 350–5.
37. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (Suppl. 1): 106S–117S.
38. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38 (3): 288–92.
39. Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 2: 116–24.
40. Bhalla A. Randomized placebo-controlled, double blind, multicentric trial on efficacy and safety of providac techsules (*Lactobacillus Acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12) for prevention of antibiotic-associated diarrhea in Indian patients [in: Abstracts: 40th Annual Meeting of the American college of clinical pharmacology; September 11–13, 2011; Chicago, IL]. *J Clin Pharmacol* 2011; 51 (9): 1327.
41. Chatterjee S, Kar P, Das T et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India* 2013; 61 (10): 708–12.

Сведения об авторе

Бабаян Маргарита Леоновна – канд. мед. наук, врач-педиатр, гастроэнтеролог ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: margarita.babayan@gmail.com