Вопросы практической педиатрии, 2020, том 15, №1, с. 110–116 Clinical Practice in Pediatrics, 2020, volume 15, № 1, р. 110–116

Эффективность поликомпонентного пробиотического препарата в комплексной терапии атопического дерматита у детей

О.Н.Зайнуллина¹, З.Р.Хисматуллина¹, Д.В.Печкуров², А.А.Тяжева²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация; ²Самарский государственный медицинский университет. Самара. Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность поликомпонентного пробиотического препарата «Бак-Сет Форте®» в комплексной терапии атопического дерматита у детей.

Пациенты и методы. Представлены результаты исследования видового состава микрофлоры кишечника у детей с атопическим дерматитом, полученные методом MALDI-ToF масс-спектрометрии, а также эффективности применения поликомпонентного пробиотического препарата «Бак-Сет Форте®» в комплексной терапии атопического дерматита. Основную группу составили 25 пациентов, которым к базисной терапии дерматоза был добавлен пробиотик. Группу сравнения составили 25 детей, получавших только базисное лечение. Видовой состав бифидумбактерий чаще всего был представлен В. longum (58,0%), реже В. animalis (18,0%,), лактобактерий − L. paracasei (30,0%), L. rhamnosus (20,0%), L. paralimentabilus (15,0%). Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях преобладали Кlebsiella охутоса (26,0%), Епterobacter cloacae (16,0%) и Citrobacter freundii (14,0%). Частота функциональных расстройств кишечника у детей с атопическим дерматитом составила 66,0%.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что в результате комплексной терапии препаратом «Бак-Сет Форте®» выраженность кожного синдрома по индексу SCORAD снизилась: так, в основной группе снижение индекса на ≥75% отмечалось у 60,0% детей, в группе сравнения – у 24,0% (p < 0,05).

Заключение. Эффективность применения поликомпонентного пробиотического препарата «Бак-Сет Форте®» в комплексной терапии атопического дерматита у детей подтверждается методами доказательной медицины. Ключевые слова: атопический дерматит, дети, лечение, микробиоценоз кишечника, пробиотики

Для цитирования: Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Эффективность поликомпонентного пробиотического препарата в комплексной терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(1): 110–116. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-110-116

Efficacy of a multicomponent probiotic in comprehensive therapy for atopic dermatitis in children

O.N.Zaynullina¹, Z.R.Khismatullina¹, D.V.Pechkurov², A.A.Tyazheva²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; ²Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Objective. To assess the efficacy of multicomponent probiotic "Bac-Set Forte" in comprehensive therapy for atopic dermatitis in children.

Patients and methods. We analyzed species of intestinal microbiota in children with atopic dermatitis using MALDI-ToF mass spectrometry and evaluated the efficacy of multicomponent probiotic "Bac-Set Forte"» in comprehensive therapy for atopic dermatitis. The experimental group included 25 patients who received the probiotic in addition to their standard treatment of dermatosis. The control group comprised 25 patients who received standard therapy alone. The following species were isolated from the feces of children included into the study: B. longum (58.0%), B. animalis (18.0%,), L. paracasei (30.0%), L. rhamnosus (20,0%), and L. paralimentabilus (15.0%). Klebsiella oxytoca (26.0%), Enterobacter cloacae (16.0%), and Citrobacter freundii (14.0%) were the most common opportunistic bacteria. Sixty-six percent of children with atopic dermatitis had some functional intestinal disorders.

Results. The results of comparative analysis suggest that "Bac-Set Forte" decreased the severity of skin syndrome: 60% of children in the experimental demonstrated a \geq 75% decrease in their SCORAD index, while in the control group, such improvement was observed only in 24% of the patients (p < 0.05).

Conclusion. The efficacy of multicomponent probiotic «Bac-Set Forte®» in comprehensive therapy for atopic dermatitis in children was confirmed by evidence-based medicine.

Key words: atopic dermatitis, children, treatment, intestinal microbiota, probiotics

For citation: Zaynullina O.N., Khismatullina Z.R., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A. Efficacy of a multicomponent probiotic in comprehensive therapy for atopic dermatitis in children. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020; 15(1): 110–116. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-110-116

Для корреспонденции:

Зайнуллина Олеся Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450010, Уфа, ул. Союзная, 37 Телефон: (347) 278-2435 E-mail: olisenok@mail.ru

Статья поступила 11.12.2019 г., принята к печати 26.02.2020 г.

For correspondence:

Olesya N. Zainullina, MD, PhD, assistant of the dermatovenerology department with dermatovenerology and cosmetology courses of Institute of additional professional education of Bashkir State Medical University

Address: 37 Souznaya str., Ufa, 450010, Russian Federation Phone: (347) 278-2435

E-mail: olisenok@mail.ru

The article was received 11.12.2019, accepted for publication 26.02.2020

ллергическая патология, в частности атопический дерматит (АтД), имеет высокую медицинскую и социальную значимость, существенно снижая качество жизни больных и обуславливая значительные личные и общественные финансовые затраты [1, 2]. Рост распространенности аллергической патологии в современном мире наиболее логично объясняется так называемой «гигиенической гипотезой», согласно которой этот процесс связан с нарушением экспозиции облигатных микроорганизмов и последующим нарушением баланса иммунного ответа [3]. Применение ксенобиотиков и детергентов в быту, широкое назначение антибиотиков, экологические воздействия очень серьезно влияют на состав и функциональные свойства микробиоты человека. Конкретным механизмом, лежащим в основе провоспалительной направленности иммунного ответа, считается избыточная продукция цитокинов Th1-типа и дисбаланс Th1/Th2, с гиперпродукцией IgE [4].

С современных позиций не вызывает сомнений роль кишечной микробиоты, взаимодействующей с системой дендритных клеток, регуляторных Т-лимфоцитов, бактериальных метаболитов и цитокинов, в формировании адекватного иммунного ответа [5]. Поскольку считается, что аллергические заболевания обусловлены иммунной дисрегуляцией и нарушением целостности эпителиального кишечного барьера, в настоящее время вызывает огромный интерес потенциальная связь между кишечной микробиотой и аллергией, а также возможности использования пробиотиков в лечении и профилактике аллергических болезней. В частности, выявлены изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД в форме увеличения количества Faecalibacterium prausnitzii и снижения содержания противовоспалительных бактериальных метаболитов бутирата и пропионата [6].

Тяжесть течения АтД обратно коррелирует с микробным разнообразием в кишечнике и количеством бутират-продуцирующих бактерий *Coprococcus aetactus*, включая некоторые виды *Clostridia* [7]. Имеются многочисленные подтверждения значения нарушений кишечного микробиоценоза в раннем возрасте, показано снижение содержания *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veilonella* и увеличение количества *Escherichia coli* и *Clostridioides difficile* в развитии аллергических заболеваний [8–10].

В то же время продемонстрировано, что модификация кишечной микробиоты с использованием пробиотиков обеспечивает профилактический лечебный эффект при АтД [11]. Пробиотики способны оказывать влияние на врожденный и адаптивный иммунитет на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, NК-клеток [12]. В исследованиях показана возможность супрессивного действия пробиотиков на продукцию интерлейкинов (ИЛ) -4, -5 и -13, а также усиление продукции ИЛ-10 и фактора роста опухоли (TGF)- β за счет активации регуляторных клеток (T-reg) [13, 14]. Пробиотики подавляют продукцию интерферона- γ , ИЛ-4 и активность Th-17 в CD4(+) Т-клетках селезенки, а также усиливают экспрессию ИЛ-10 и TGF- β в мезентериальных лимфатических узлах [15].

Поскольку различные пробиотические штаммы по-разному воспринимаются иммунной системой, их клиническая

эффективность может отличаться. Так, согласно проведенным исследованиям, способность оказывать стимулирующее влияние на формирование оральной толерантности доказана лишь в отношении некоторых штаммов лактобактерий (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*) и бифидобактерий (*B. lactis* BB12, *B. longum*) [16, 17]. Очевидно, требуются дальнейшие исследования для подтверждения эффективности пробиотиков в профилактике и комплексной терапии АтД.

Цель исследования — оценить эффективность мультиштаммового пробиотического препарата «Бак-Сет Форте®» в комплексной терапии АтД у детей.

Пациенты и методы

В исследование включены 50 детей с АтД в возрасте от 3 до 12 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» по поводу обострения АтД. В зависимости от проводимой терапии пациенты, вошедшие в исследование, были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 25 пациентов с АтД, которым к базисной терапии был добавлен мультиштаммовый пробиотик «Бак-Сет Форте®» (ADM Protexin Ltd., Великобритания). Данный пробиотик содержит пробиотические культуры: L. casei PXN 37, L. plantarum PXN 47, L. rhamnosus PXN 54, B. bifidum PXN 23, B. breve PXN 25, B. longum PXN 30, L. acidophilus PXN 35, Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63, Streptococcus thermophilus PXN 66, B. infantis PXN 27, L. delbrueckii ssp. bulgaricus PXN 39, L. helveticus PXN 45, L. salivarius PXN 57, L. fermentum PXN 44 не менее 2 миллиардов пробиотических микроорганизмов (2 × 10⁹) КОЕ в одной капсуле на дату выпуска. Все штаммы, входящие в состав препарата, имеют оригинальное происхождение и включены в реестр европейского качества [18]. Пробиотик назначали внутрь по 1 капсуле 1 раз в день во время приема пищи в течение 30 дней.

Группу сравнения составили 25 детей с АтД, получавшие только базисное лечение. Группы были сопоставимы по полу, форме и тяжести течения АтД. Все пациенты были обследованы в соответствии с разработанной индивидуальной регистрационной картой с информированным согласием родителей.

Идентификацию всех выделенных культур микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе MicroflexLT производства Bruker®.

В ходе работы была проведена регистрация клинических симптомов, отражающих отклонения в работе системы пищеварения, которые были квалифицированы в соответствии с Римскими критериями функциональных расстройств (ФР) ЖКТ, 2016 [19].

Динамику кожного процесса у детей оценивали с помощью шкалы SCORAD. В соответствии с динамикой индекса проводилась оценка терапевтического эффекта по следующим критериям:

- выраженное улучшение снижение индекса на ≥75%;
- улучшение снижение индекса на 30-74%;
- незначительное улучшение снижение индекса менее чем на 30%;
 - без эффекта отсутствие динамики индекса.

Таблица 1. Тяжесть АтД по индексу SCORAD у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале

Table 1. Severity of atopic dermatitis (SCORAD index) in children

Table 1. Severity of atopic dermatitis (SCORAD index) in children depending on the concentration of bifidobacteria and lactobacilli in feces

Титр бифидобактерий / Concentration of bifidobacteria	SCORAD	Титр лактобактерий / Concentration of lactobacilli	SCORAD
<5	$51,8 \pm 7,6$	<5	$47,7 \pm 8,2$
5	$48,9 \pm 6,3$	5	41.8 ± 7.7
6	$45,4 \pm 5,7$	6	$28,2 \pm 6,5$
7	$37,2 \pm 4,5$	7	$19,6 \pm 3,3$
8	$20,1 \pm 2,4$	8	$10,1 \pm 2,8$
9	16,3 ± 2,1	9	5,1 ± 1,6

Для объективизации оценки эффективности сравниваемых схем лечебных мероприятий применялись методы доказательной медицины [20]. Вычислялись следующие показатели: повышение относительной пользы (ПОП) – относительное увеличение частоты благоприятных исходов в группе лечения (ЧБИЛ) по сравнению с контрольной группой (ЧБИК) по формуле: $\Pi O \Pi = (\Psi B U \Pi - \Psi B U K)/\Psi B U K \times 100$, в %; повышение абсолютной пользы (ПАП) – абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между группами лечения и сравнения по формуле: ПАП = (ЧБИЛ – ЧБИК) × 100, в %; ЧБНЛ – среднее число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы повысить вероятность развития благоприятного исхода, определяется по формуле: ЧБНЛ = 1/ПАП; отношение вероятности возникновения события в одной группе к вероятности его возникновения в другой группе - отношение шансов (ОШ), вычислялось по формуле ОШ = (A/B) / (C/D).

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи t-критерия Стьюдента, сравнение количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального рас-

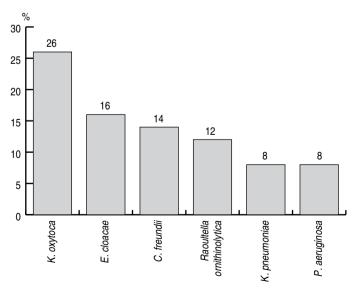


Рис. 1. Частота выявления условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей с АтД.

Fig. 1. Detection rates of opportunistic bacteria in the feces of children with atopic dermatitis.

пределения, — с использованием критерия Манна—Уитни. Критической величиной уровня значимости считали $p \le 0,05$. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведено исследование особенностей видового состава облигатной микрофлоры кишечного микробиоценоза у детей с АтД. Согласно полученным данным, чаще всего определялись $B.\ longum\ (58,0\%)$, на втором месте по частоте $-B.\ animalis\ (18,0\%)$. Среди лактобактерий чаще всего обнаруживались $L.\ paracasei\ (30,0\%)$, $L.\ rhamnosus\ (20,0\%)$, $L.\ paralimentabilus\ (15,0\%)$.

При анализе тяжести АтД у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий обнаружена обратная корреляция, то есть чем ниже титры облигатной микрофлоры, тем выраженнее клинические проявления кожного заболевания (табл. 1).

Известно, что уменьшение уровня *Lactobacillus* spp. в кишечнике у больных AтД снижает противоаллергическое действие микрофлоры. *Lactobacillus* spp. стимулируют образование IgA, который, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализует пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике [21, 22].

Нами также был изучен видовой состав условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике у детей с АтД (рис. 1).

Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях очевидно преобладание Klebsiella oxytoca, на втором месте – Enterobacter cloacae, на третьем месте – Citrobacter freundii. С меньшей частотой встречались Raoultella ornithinolytica, Klebsiella pneumoniae и Pseudomonas aeruginosa, остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

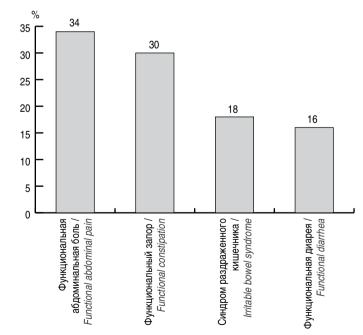


Рис. 2. Частота ФР кишечника у детей с АтД.

Fig. 2. Frequency of functional intestinal disorders in children with atopic dermatitis.

Efficacy of a multicomponent probiotic in comprehensive therapy for atopic dermatitis in children

Значительное увеличение условно-патогенной флоры в кишечнике больных АтД в период обострения, вероятно, вызывает повреждение целостности стенки кишечника, что стимулирует активацию всех звеньев иммунитета, включая аллергические реакции.

Кроме антагонистического влияния условно-патогенных микроорганизмов, известно и их неблагоприятное воздействие на состояние эпителия кишечника, а как следствие — нарушение рецепторного аппарата, колонизационной резистентности, увеличение образования гистамина, что приводит к формированию «порочного» круга, который в значительной мере влияет на течение АтД у детей [23–30].

Гистидиндекарбоксилазная активность у представителей микрофлоры кишечника может приводить к образованию избыточного количества гистамина из гистидина в кишечнике [31, 32]. Гистамин-либерирующим влиянием обладает целая группа условно-патогенных микроорганизмов, при этом наибольшей способностью метаболизировать гистидин обладают *C. freundii, Proteus mirabilis, K. pneumonia, K. oxytoca, E. coli* с измененными свойствами [25, 33, 34].

У детей с АтД в большинстве случаев выявлялись ФР ЖКТ. Общая частота их, по нашим данным, составила 66,0%, чаще были диагностированы функциональная абдоминальная боль и функциональный запор, в ряде случаев симптомы сочетались (рис. 2).

В результате терапии с добавлением мультипробиотика «Бак-Сет Форте®» в основной группе болевой синдром был

купирован у 23 (92%) детей, сроки купирования абдоминальной боли в этой группе составили 6.2 ± 1.5 дня. В группе сравнения болевой синдром купировался у 9 (36,0%) детей к концу второй недели стационарного лечения (12,9 \pm 3,7 дня). Также в основной группе отмечалась регрессия диспепсических явлений в виде метеоризма, нормализация стула. Улучшение консистенции кала на фоне приема пробиотика наблюдалось у 10 (40%) детей основной группы.

Динамику кожного процесса у детей в ходе лечения оценивали с помощью шкалы SCORAD. Сравнительный анализ показал, что в результате базисной терапии в комплексе с препаратом «Бак-Сет Форте®» в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика). Выраженное улучшение (снижение индекса на \geq 75%) в основной группе отмечалась у 76,0% детей, в группе сравнения — у 16,0% (p < 0,01). У 2 (8,0%) детей группы сравнения, несмотря на базисную терапию, уменьшения площади пораженных участков кожи достичь не удалось (табл. 2).

Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ в основной группе составил 21/25 = 0.84, в группе сравнения -16/25 = 0.64; частота неблагоприятных исходов лечения в основной группе 4/25 = 0.04, в контрольной группе -9/25 = 0.36.

На основе значений вспомогательных показателей вторым этапом анализа стал расчет требуемых параметров:

Бак-сет

Английский мульти-пробиотик нового поколения для взрослых и детей **С РОЖДЕНИЯ**

РАЗРЕШЕН ПРИ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Мультивидовый состав обеспечивает микробное разнообразие кишечника
- Повышение биологической активности за счет синергии разных видов бактерий
- Возможность выбора для заселения наиболее адекватным видом микроорганизмов











БАД.НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Таблица 2. **Динамика индекса SCORAD у детей с АТД**Table 2. **Dynamics of the SCORAD index in children with atopic**dermatitis

Показатели / Parameters	абс. /	труппа / ntal group %	Contro a6c. /	авнения / I group %	
	abs.		abs.		
Выраженное улучшение (снижение индекса на ≥75%) / Pronounced improvement (≥75% decrease in the SCORAD index)	15	60,0	6	24,0*	
Улучшение (снижение индекса на 30–74%) / Improvement (30–74% decrease in the SCORAD index)	6	24,0	10	40,0	
Незначительное улучшение (снижение индекса менее чем на 30%) / Insignificant improvement (<30% decrease in the SCORAD index)	4	16,0	7	28,0*	
Без эффекта (отсутствие динамики индекса) / No improvement (no changes in the SCORAD index)	-	-	2	8,0	
*различия между группами достоверны (p < 0,05). *differences between the groups are significant at p < 0.05.					

ПОП = $(0.84 - 0.64)/0.64 \times 100\% = 31.2\%$; ПАП = $(0.84 - 0.64) \times 100\% = 20.0\%$; ЧБНЛ = $1/\Pi$ АП = 1/0.2 = 5.0 (это число детей, которым необходимо провести комплексное лечение, включающее, помимо стандартного лечения АтД, также мультипробиотик «Бак-Сет Форте®» в течение определенного времени, чтобы получить желаемый положительный эффект), ОШ = 2.9.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность и безопасность мультиштаммового пробиотика «Бак-Сет Форте®». Побочных эффектов, связанных с добавлением к базисной терапии АтД пробиотика, не отмечено ни в одном случае. Применение «Бак-Сет Форте®» в составе комплексной терапии АтД нормализует микробиоценоз кишечника, способствуя купированию клинических проявлений ФР кишечника. Кроме того, добавление пробиотика снижает степень выраженности кожных проявлений АтД (более быстрое снижение значений индекса SCORAD) в большей степени, чем при применении только традиционной терапии. Математически рассчитана высокая клиническая эффективность комплексного лечения АтД с включением мультипробиотика «Бак-Сет Форте®» по сравнению со стандартным лечением, которая составила по показателям Π О Π = 31,2%; Π А Π = 20,0%; Ψ БН Π = 5,0; Θ Ш = 2,9.

Полученные данные указывают на целесообразность включения мультиштаммового пробиотика «Бак-Сет Форте®» в комплексную терапию Aт Д y детей.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, et al. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. J Am Acad Dermatol. 2002 Mar;46(3):361-70. DOI: 10.1067/mjd.2002.120528
- 2. Ricci G, Bendandi B, Pagliara L, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis in Italian children: evaluation of its economic impact. J Pediatr Health Care. 2006;20:311-5. DOI: 10.1016/j.pedhc.2006.04.009
- 3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989;299:1259-60.
- Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. Int Arch Allergy Immunol. 1992; 98:279-85
- Bendiks M, Kopp MV. The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13:487-94. DOI: 10.1007/s11882-013-0382-8
- 6. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. J Allergy ClinImmunol. 2015;137:852-60. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.021
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity
 of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity
 and butyrate-producing bacteria. Allergy. 2015;70:241-4. DOI: 10.1111/all.
 1254951
- Hevia A, Milani C, Lopez P, Donado CD, Cuervo A, Gonzalez S, et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*.
 PLoS One. 2016;11:e0147809. DOI: 10.1371/journal.pone.0147809
- Sjogren YM, Bottcher MF, Bjorksten B, Sverremark-Ekstrom E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clin Exp Allergy. 2009;39:518-26. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015;7:307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271
- 11. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EMM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut. 2013;62:787-96. DOI: 10.1136/gutinl-2012-302504
- 12. Корниенко ЕА, Нетребенко ОК. Пробиотики: механизмы действия и показания в соответствии с международными рекомендациями в педиатрии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016;95(1):109-121.
- Jang SO, Kim HJ, Kim YJ, Kang MJ, Kwon JW, Seo JH, et al. Asthma prevention by *Lactobacillus rhamnosus* in a mouse model is associated with CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) T cells. Allergy Asthma Immunol Res. 2012;4:150-6. DOI: 10.4168/ aair.2012.4.3.150
- 14. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. Clin Exp Allergy. 2007;37:498-505. DOI: 10.1111/j.1365-2222. 2006.02629.x
- Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:2159-64. DOI:10.1073/pnas.0904055107
- Smits HH, Engering A, van Der KD, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. J Allergy ClinImmunol. 2005;115: 1260-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.036
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infant's and children's health. J Pediatr Gastroenterol. 2015;60(3): 194-307. DOI: 10.1097/MPG.000000000000597

- 18. Сугян НГ, Захарова ИН. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований. Медицинский совет. 2017;19: 104-110. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110
- Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- 20. Котельников ГП, Шпигель АС. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. Самара: СамГМУ; 2000. 116 с.
- 21. Ардатская МД, Минушкин ОН. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. 2006;8:2.
- 22. CremoniniF. Meta-analysis: the effect. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1461-7.
- 23. Поздеев ОК, Федоров РВ. Энтеробактерии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- 24. Репецкая МН, Бурдина ОМ, Торопова ЕА. Дисбиотические нарушения кишечника у детей в современных условиях. Вятский медицинский вестник. 2017;4(56):19-23.
- 25. Литяева ЛА, Носырева СЮ. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям. Актуальная инфектология. 2016;2(11):151-153.
- 26. Хавкин АИ. Микрофлора и развитие иммунной системы. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(5):86-9.
- 27. Хавкин АИ, Федотова ОБ, Волынец ГВ, Кошкарова ЮА, Пенкина НА, Комарова ОН. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(1):29-37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37
- 28. Хавкин АИ, Комарова ОН. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей и микробиота. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(3):54-62. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-54-62
- Хавкин АИ, Комарова ОН. Пробиотический штамм Bifidobacterium animalis subsp. lactis (ВВ-12) – опыт и перспективы применения в клинической практике. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(5):25-34. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34
- Хавкин АИ, Комарова ОН. Эффективность применения моно- и поликомпонентных пробиотиков в педиатрической практике. Вопросы детской диетологии. 2015;13(2):35-42
- 31. Макарова СГ. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различных возрастных группах. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.
- 32. Шульпекова ЮО, Седова АВ. Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(5):94-100.
- Куваева ИВ, Ладодо КС, Кузнецова ГГ, и др. Характеристика микрофлоры кишечника у детей первого года жизни с кожными проявлениями пищевой аллергии. Педиатрия. 1986;9:7-11.
- Чубенко ГИ. Условно-патогенная микрофлора в этиологии инфекционной кишечной патологии у детей. Дальневосточный медицинский журнал. 2000; 4:29-34

References

- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, et al. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. J Am Acad Dermatol. 2002 Mar;46(3):361-70. DOI: 10.1067/mjd.2002.120528
- Ricci G, Bendandi B, Pagliara L, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis in Italian children: evaluation of its economic impact. J Pediatr Health Care. 2006;20:311-5. DOI: 10.1016/j.pedhc.2006.04.009
- 3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989;299:1259-60.

- Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. Int Arch Allergy Immunol. 1992;98:279-85.
- Bendiks M, Kopp MV. The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13:487-94. DOI: 10.1007/s11882-013-0382-8
- 6. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. J Allergy ClinImmunol. 2015;137:852-60. DOI: 10.1016/i.iaci.2015.08.021
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity
 of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity
 and butyrate-producing bacteria. Allergy. 2015;70:241-4. DOI: 10.1111/all.
 1254051
- 8. Hevia A, Milani C, Lopez P, Donado CD, Cuervo A, Gonzalez S, et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. PLoS One. 2016;11:e0147809. DOI: 10.1371/journal.pone.0147809
- 9. Sjogren YM, Bottcher MF, Bjorksten B, Sverremark-Ekstrom E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clin Exp Allergy. 2009;39:518-26. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015;7:307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed. aab2271
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EMM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut. 2013;62:787-96. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302504
- Kornienko EA, Netrebenko OK. Probiotics: action mechanisms and indications according to international recommendations in pediatrics. Pediatria. Named after G.N.Speransky. 2016;95(1):109-121. (In Russian).
- Jang SO, Kim HJ, Kim YJ, Kang MJ, Kwon JW, Seo JH, et al. Asthma prevention by *Lactobacillus rhamnosus* in a mouse model is associated with CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) T cells. Allergy Asthma Immunol Res. 2012;4:150-6. DOI: 10.4168/ aair 2012 4 3 150
- 14. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. Clin Exp Allergy. 2007;37:498-505. DOI: 10.1111/j.1365-2222. 2006.02629 x
- Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:2159-64. DOI:10.1073/pnas.0904055107
- 16. Smits HH, Engering A, van Der KD, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. J Allergy ClinImmunol. 2005;115:1260-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.036
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infant's and children's health. J Pediatr Gastroenterol. 2015;60(3):194-307. DOI: 10.1097/MPG.000000000000597
- Sugyan NG, Zakharova IN. Bac-Set multiprobiotic: results of Russian and foreign clinical research. Medical Council (Meditsinskiy sovet). 2017;19:104-110. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110 (In Russian).
- Bel'mer SV, Khavkin Al, Pechkurov DV. Funktsional'nye narusheniya organov pishchevareniya u detei [Functional disorders of the digestive system in children]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2018. (In Russian).
- Kotel'nikov GP, Shpigel' AS. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno-obosnovannaya meditsinskaya praktika [Demonstrative medicine. Science-based medical practice]. Samara, 2000, 116 p. (In Russian).

O.N.Zaynullina et al. / Clinical Practice in Pediatrics, 2020, volume 15, No 1, p. 110-116

- 21. Ardatskaya MD, Minushkin ON. Sovremennye printsipy diagnostiki i farmakologicheskoi korrektsii. Consilium Medicum. 2006:8:2. (In Russian).
- 22. CremoniniF. Meta-analysis: the effect. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1461-7.
- Pozdeev OK, Fedorov RV. Enterobakterii [Enterobacteria]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2007. (In Russian).
- 24. Repetskaya MN, Burdina OM, Toropova EA. Dysbiotic bowel disorders in children under modern conditions. Vyatskii Meditsinskii Vestnik. 2017;4(56):19-23. (In Russian).
- 25. Lityaeva LA, Nosyreva SYu. Osobennosti formirovaniya kishechnoi mikrobioty u detei s nasledstvennoi predraspolozhennost'yu k allergicheskim zabolevaniyam. Actual Infectology (Aktual'naâ Infektologiâ). 2016;2(11):151-153. (In Russian).
- 26. Khavkin Al. Microflora and the development of the immune system. Current Pediatrics (Voprosy Sovremennoi Pediatrii). 2012;11(5):86-9. (In Russian).
- 27. Khavkin AI, Fedotova OB, Volynets GV, Koshkarova YuA, Penkina NA, Komarova ON. The results of a prospective comparative open-label randomised study of the effectiveness of a probiotic and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2019;17(1): 29-37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (In Russian).
- Khavkin Al, Komarova ON. Paediatric functional gastrointestinal disorders and microbiota. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2017;12(3): 54-62. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-54-62 (In Russian).
- 29. Khavkin Al, Komarova ON. An experience and prospects of using the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) in clinical practice. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2017;12(5):25-34. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-25-34 (In Russian).
- Khavkin Al, Komarova ON. The effectiveness of using mono and polycomponent probiotics in paediatric practice. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2015;13(2):35-42. (In Russian).
- 31. Makarova SG. Evaluation of the effectiveness of diet therapy for food allergies in children in different age groups. Diss. Moscow, 2008. (In Russian).
- 32. Shul'pekova YuO, Sedova AV. Znachenie faktorov pitaniya pri sindrome razdrazhennogo kishechnika. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;25(5):94-100. (In Russian).

- 33. Kuvaeva IV, Ladodo KS, Kuznetsova GG, et al. Kharakteristika mikroflory kishechnika u detei pervogo goda zhizni s kozhnymi proyavleniyami pishchevoi allergii. Pediatria. Named after G.N.Speransky. 1986;9:7-11. (In Russian).
- Chubenko Gl. Potentially pathogenic microorganisms as an etiologic agents of intestinal pathology in children. Dal'nevostochnyi Meditsinskii Zhurnal. 2000;4: 29-34. (In Russian).

Информация о соавторах:

Хисматуллина Зарема Римовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета Адрес: 450010, Уфа, ул. Союзная, 37

Телефон: (347) 278-2435 E-mail: hzr07@mail.ru

Печкуров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159 Телефон: (846) 959-4511

E-mail: dmpechkurov@yandex.ru

Тяжева Алена Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

Телефон: (846) 959-4511 E-mail: Aatyajeva@mai.ru

Information about co-authors:

Zarema R. Khismatullina, MD, PhD, DSc, Professor, head of the department of dermatovenerology with dermatovenerology and cosmetology courses of Institute of additional professional education of Bashkir State Medical University

Address: 37 Souznaya str., Ufa, 450010, Russian Federation

Phone: (347) 278-2435 E-mail: hzr07@mail.ru

Dmitry V. Pechkurov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of children disease of Samara State Medical University

Address: 159 Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russian Federation

Phone: (846) 959-4511

E-mail: dmpechkurov@yandex.ru

Alena A. Tyazheva, MD, PhD, assistant of the department of children disease of Samara State Medical University

Address: 159 Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russian Federation

Phone: (846) 959-4511 E-mail: Aatyajeva@mai.ru

Издательство «Династия»

выпускает журнал Национального общества диетологов, Общества детских гастроэнтерологов и Международной организации Consensus in Pediatrics

«Вопросы детской диетологии»

Главный редактор

профессор П.В.Шумилов

и.о. главного врача РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В А.Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова







Заместители главного редактора

профессор А.С.Трухманов

профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

профессор А.П.Фисенко

директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации

профессор А.И.Хавкин

предососор толькования до заведующий отделением гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтишева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пиоогова

Журнал ориентирован на широкую аудиторию медицинских работников, охватывающую педиатров, диетологов, гигиенистов, врачей дошкольно-школьных учреждений, организаторов детского здравоохранения.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, посвященные различным аспектам проблемы питания здоровых и больных детей раннего, дошкольного и школьного возраста; в том числе вопросам поддержки грудного вскармливания, питания беременных и кормящих женщин, рационального вскармливания детей первого года жизни, организации питания детей в детских дошкольных и школьных учреждениях, особенностям лечебного питания при различных заболеваниях детского возраста и организации питания в детских больницах и санаториях.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования. Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

журнал включен в перечень ведущих научных журналов и издании ваг

