



# Комплексный подход в восстановлении иммунной защиты организма у детей

Е.Н. Охотникова

Охотникова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

## Роль кишечного микробиома в формировании и поддержании иммунитета

Число микроорганизмов, заселяющих все органы человеческого тела, составляет около  $10^{14}$ , что примерно в 10 раз больше количества собственных клеток организма человека (Hattori M., Taylor T.D., 2009). Большинство из них являются различными штаммами бактерий-комменсалов, которыми обильно колонизирован кишечник. Слизистая оболочка кишечника с ее криптами и ворсинками представляет собой наибольший по площади барьер между внешней и внутренней средой в человеческом организме. Комменсальные микроорганизмы кишечника формируют собственную экосистему (микробиом), значение которой настолько велико, что некоторые авторы называют ее «отдельным органом внутри человеческого тела» (Possemiers S. et al., 2011).

В норме интестинальный микробиом выполняет следующие основные функции (Бондаренко В.М., Воробьев А.А., 2004):

- защитную (подавление роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры; активация иммунной системы — фагоцитоза, синтез иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона и влияние на систему цитокинов);
- детоксикационную (участие в переработке продуктов метаболизма белков, жиров, углеводов; деконъюгация желчных кислот; инактивация гистамина);
- синтетическую (продукция некоторых незаменимых аминокислот, витаминов, гормонов и прочих биологически активных веществ);
- пищеварительную (усиление активности ферментов; стимуляция моторики кишечника).

Именно в кишечнике сосредоточена первая линия иммунной защиты от попадающих в желудочно-кишечный тракт патогенов (рисунок).

## Пробиотики в восстановлении иммунной защиты организма

В связи с разнообразием функций интестинального микробиома одним из подходов в профилактике и комплексном лечении при многих заболеваниях в настоящее время считают применение пробиотиков — препаратов (продуктов), содержащих в адекватном количестве определенные виды живых микроорганизмов, которые вызывают изменения микро-

флоры (посредством имплантации или колонизации) организма и тем самым оказывают благотворное воздействие, включая сокращение продолжительности инфекционных заболеваний либо уменьшение чувствительности к патогенам (Schrezenmeier J., de Vrese M., 2001).

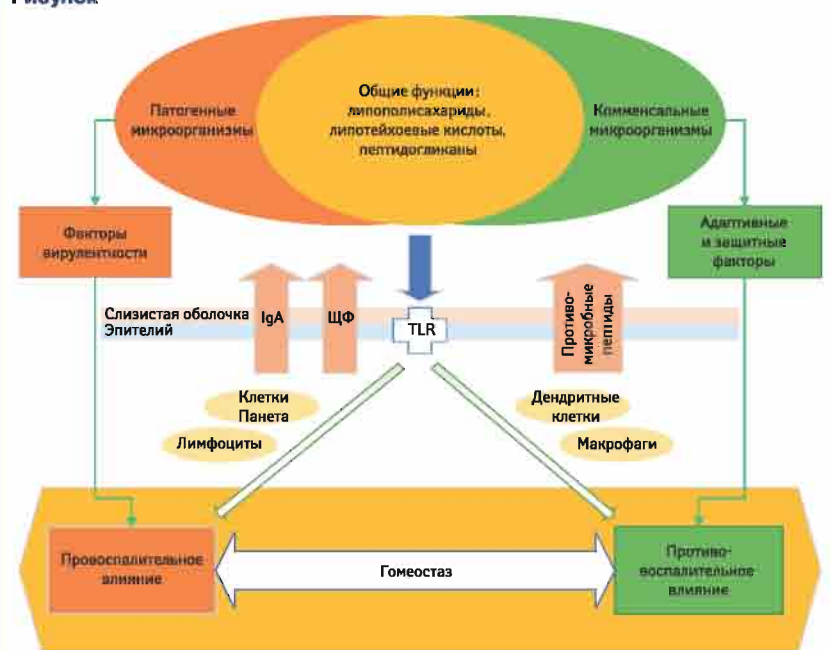
Все пробиотики разделяют на группы в зависимости от количества содержащихся микроорганизмов (моно- и поликомпонентные), их родовой принадлежности (бифидо-, лакто-, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромицет — то есть самоэлиминирующиеся антагонисты), а также от наличия дополнительных компонентов в составе препарата (Бондаренко В.М., Воробьев А.А., 2004). Для практического врача наиболее удобной представляется суммарная классификация, подразумевающая разделение пробиотиков по поколениям (табл. 1).

При этом применение монокомпонентных пробиотиков (пробиотиков I поколения), особенно классических средств, ограничено. **Лактосодержащие пробиотики** следует назначать исключительно

при заболеваниях проксимальных отделов гастроинтестинального тракта (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, поражение тонкого кишечника), так как лактобактерии преимущественно заселяют именно эти отделы, а при вышеуказанной патологии отмечают снижение их числа. **Бифидосодержащие пробиотики** показаны при патологии толстого кишечника, так как именно бифидобактерии являются основной флорой этого отдела. **Пробиотики, содержащие штаммы кишечной палочки**, применяют строго по показаниям у взрослых — например, при стойком дефиците кишечной палочки у больных с иммунной недостаточностью; детям такие средства следует назначать с крайней осторожностью.

**Пробиотики II поколения** представлены неспецифичными для человека штаммами и потому не способны колонизировать кишечник, а лишь подавляют рост чужеродной микрофлоры и затем самоэлиминируются. Их применяют в сочетании с пробиотиками, содержащими лакто- и/или бифидобактерии.

Рисунок



Механизмы реализации защитной функции кишечного микробиома\* (по Hattori M., Taylor T.D., 2009).

\*IgA — иммуноглобулин А; ЩФ — щелочная фосфатаза; TLR — (toll-like receptors) — толл-подобные рецепторы — клеточные рецепторы, которые распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов (например липополисахариды, липотейхоевую кислоту и др.) и модулируют клеточный иммунный ответ.

Высоким потенциалом обладают **поликомпонентные средства — пробиотики III поколения**, особенно сочетающие штаммы как лакто-, так и бифидобактерий. Это связано с тем, что лакто- и бифидобактерии обладают симбиотическим действием. Лактобактерии, заселяющие верхние отделы желудочно-кишечного тракта, угнетают нежелательную флору и выделяют вещества, создающие благоприятные условия для роста и размножения бифидобактерий в нижележащих отделах, при этом бифидобактерии подавляют размножение патогенной и условно-патогенной микробной флоры в толстом кишечнике, оказывают защитное влияние на его слизистую оболочку.

Предлагаемые механизмы благотворного влияния пробиотиков на организм включают улучшение функции желудочно-кишечного барьера, изменения кишечной

флоры путем индукции клетками хозяина антимикробных пептидов и/или местное высвобождение пробиотических антимикробных факторов, иммуномодуляцию (табл. 2) (Mogrow L.E. et al., 2012a; b).

Одним из состояний, для профилактики и лечения которого показан прием пробиотиков, является **антибиотикоассоциированная диарея**, характеризующаяся частым неоформленным/водянистым стулом (>3 эпизодов в течение ≥2 сут последовательно) и спастической болью в животе после приема антибиотиков (обычно длительной либо комбинированной антибиотикотерапии). Такая диарея может возникнуть по нескольким причинам (Bartlett J.G., 2002):

- неинфекционные (токсическое, аллергическое влияние антибиотиков, стимуляция ими перистальтики кишечника);

- инфекционные (вытеснение нормального микробиома патогенными и условно-патогенными видами бактерий).

Вторая группа причин отмечается значительно чаще. Так как бактерии кишечника проявляют разную чувствительность к антибиотикам, зачастую случается, что при применении пенициллинов, цефалоспоринов в первую очередь лакто- и бифидобактерии подвергаются неблагоприятному влиянию. За счет этого прочие микроорганизмы, в норме представленные в незначительном количестве, получают возможность размножаться и занимать опустевшие ниши.

Этот вопрос особенно актуален для пациентов детского возраста, у которых антибиотикоассоциированная диарея развивается в 2–25% случаев в зависимости от группы антибиотиков (Bartlett J.G., 2002). Антибиотики часто применяют у детей (причем в некоторых случаях при таких патологиях, при которых у взрослых пациентов обходится без их применения), к тому же микробиом детского кишечника изначально более чувствителен к внешним воздействиям.

Пробиотики могут предотвратить развитие антибиотикоассоциированной диареи, способствуя восстановлению нормального видового состава интестинального микробиома, стимулируя выработку муцина клетками слизистой оболочки кишечника, снижая адгезию патогенов к клеткам кишечника по конкурентному механизму, влияя на систему цитокинов.

Систематический обзор с метаанализом 63 рандомизированных клинических испытаний состоянием на февраль 2012 г. с участием 11 811 пациентов показал статистически значимую связь между применением пробиотиков (в большинстве случаев изучали действие *Lactobacillus*, отдельно или в комбинации с другими видами пробиотиков) и снижением риска развития антибиотикоассоциированной диареи (относительный риск 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,68;  $p < 0,001$ ) (Hempel S. et al., 2012).

О профилактическом действии пробиотиков в отношении снижения частоты развития антибиотикоассоциированной диареи свидетельствуют и результаты метаанализа 34 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых пациенты ( $n=4138$ ) на фоне антибиотикотерапии получали пробиотик в течение как минимум того же периода. Объединенный относительный риск для развития антибиотикоассоциированной диареи в группе пробиотиков по сравнению с плацебо составил 0,53 (95% ДИ 0,44–0,63) (Vidlock E.J., Cremonini F., 2012).

В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества проведена оценка эффективности и безопасности применения пробиотиков (*Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* или *Streptococcus spp.* отдельно либо в комбинации), применяемых для профилактики развития антибиотикоассоциированной диареи у детей

**Таблица 1 Классификация пробиотиков (по Бондаренко В.М., Воробьев А.А., 2004)**

Поколение	Характеристика	Бактерии	Количество бактериальных штаммов
I	Классические монокомпонентные средства	Лактобактерии Бифидобактерии Кишечная палочка	1
II	Самозлиминирующиеся антагонисты	Сахаромицеты/ споровые бактерии	1
III	Комбинированные пробиотики	Лактобактерии, бифидобактерии	Несколько штаммов бактерий и/или компоненты, усиливающие их действие
IV	Сорбированные бифидосодержащие средства	Бифидобактерии	1

**Таблица 2 Механизмы влияния пробиотиков на здоровье человека (по Ghosh A.R., 2012)**

Положительный эффект	Механизмы реализации
Устойчивость к кишечным инфекциям	Влияние на кишечный микробиом; адгезия к клеткам слизистой оболочки кишечника по конкурентному механизму, что препятствует адгезии патогенов;
Влияние на местный (секреторный) иммунитет	конкуренция за пищевые субстраты с патогенными бактериями; регенерирующее влияние на слизистую оболочку кишечника (эпителиальный фактор роста, масляная кислота и др.); стимуляция выработки муцина в кишечнике; иммуномодуляция путем влияния на систему провоспалительных (фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF)-α, интерферон-γ) и противовоспалительных (интерлейкин (IL)-10) цитокинов
Устойчивость к урогенитальным инфекциям	Влияние на общий и местный иммунитет; снижение адгезии возбудителей инфекции в мочеполовых путях
Эффект при заболеваниях, вызванных <i>Helicobacter pylori</i>	Продукция специфических ингибиторов (молочная кислота, бактериоцины, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Улучшение усваивания лактозы	Выделение бактериального фермента лактазы, способствующего расщеплению лактозы; активация пристеночного пищеварения
Модуляторное влияние на иммунную систему (общий иммунитет)	Усиление неспецифической защиты против инфекций и опухолей (повышение продукции TNF-α и IL-12); усиление антигенспецифического иммунного ответа (адьювантный эффект – повышение иммуногенности антигенов); повышение продукции секреторного IgA; конъюгированная линолевая кислота стимулирует фактор транскрипции PPAR* - γ → контроль карциногенеза и воспаления
Положительный эффект при печеночной энцефалопатии	Подавление активности уреазопродуцирующих кишечных бактерий; повышение экскреции солей желчных кислот (деконъюгация их гидролазами)
Антиканцерогенное влияние на толстый кишечник	Антагонизм в отношении кишечных микроорганизмов, выделяющих канцерогенные амины и энзимы; деактивация канцерогенов путем связывания мутагенов
Уменьшение аллергических реакций	Модуляция иммунного ответа; противодействие попаданию антигенов в системный кровоток
Влияние на уровень липидов крови, сердечно-сосудистые заболевания	Антиоксидантный эффект; ассимиляция холестерина внутри бактериальной клетки; компоненты клеточной стенки пробиотиков действуют как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

\*PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами. Группа ядерных рецепторов, контролирующая процесс синтеза матричной РНК (фактор транскрипции).



в возрасте 0–18 лет, по результатам 16 рандомизированных параллельных контролируемых испытаний (3432 участника). Несмотря на неоднородность пробиотических штаммов, дозу и продолжительность применения, а также качество исследований, в целом полученные данные свидетельствуют о защитном эффекте пробиотиков в отношении профилактики развития антибиотикоассоциированной диареи. При этом ни в одном исследовании не сообщалось о серьезных побочных эффектах их применения, что позволяет охарактеризовать пробиотики как эффективное и безопасное средство для профилактики антибиотикоассоциированной диареи (Johnston B.C. et al., 2011).

Чтобы применение пробиотиков было наиболее эффективным, их следует принимать с самого начала курса антибиотикотерапии, желательнее начать в первые 4–5 сут, даже если речь идет о повторном курсе лечения или смене антибиотика.

Получены убедительные доказательства эффективности применения пробиотиков в лечении острой инфекционной диареи у детей и профилактики антибиотикоассоциированной диареи и нозокомиальной/негоспитальной диареи. Продемонстрировано также, что некоторые пробиотические штаммы способны усиливать иммунную защиту, особенно у пациентов со скомпрометированным иммунитетом (Gill H.S., Guarner F., 2004). Показан терапевтический потенциал пробиотиков в лечении аллергических патологий, экземы, вирусных инфекций и прочих заболеваний, и помимо того — в отношении эффективности вакцинации (Gill H.S., Guarner F., 2004; Yap F., Polk D.B., 2011).

#### Пробиотики и вакцинация

Как известно, на одинаковую антигенную стимуляцию организм может реагировать с различной эффективностью. В частности, введение ослабленных живых (аттенуированных) или инактивированных вакцин или анатоксинов не во всех случаях приводит к формированию оптимального уровня иммунитета. Согласно результатам некоторых исследований одним из способов повысить эффективность вакцинации может стать курсовое применение пробиотиков (Licciardi P.V., Tang M.L., 2011; Yap F., Polk D.B., 2011).

Наиболее тщательно изучено применение пробиотиков для оптимизации вакцинации против гриппа, однако в основном участниками подобных исследований были взрослые различного возраста (Davidson L.E. et al., 2011; Rizzardini G. et al., 2012).

Изучаются также эффекты пробиотиков при проведении плановой вакцинации у детей. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании дети в возрасте 4–13 мес, длительно получавшие пробиотики, продемонстрировали больший потенциал иммунного ответа на введение вакцины, содержащей дифтерийный и столбнячный анатоксины, ацеллюлярный коклюшный, инактивированный полиомиелитный и Hib-компоненты. После выравнивания по продолжительности грудного вскармливания

у детей, получавших пробиотики, продемонстрировано преимущество по концентрации антител к дифтерийному токсину ( $p=0,02$ ) и тетаническому токсину ( $p=0,035$ ) (West C.E. et al., 2008).

Аналогичный эффект оказывает длительное применение пробиотиков и в отношении вакцинации против гепатита В у детей (Soh S.E. et al., 2010).

Применение живых ослабленных вакцин против эпидемического паротита, кори, краснухи и ветряной оспы часто связывают с субоптимальной сероконверсией (то есть недостаточным уровнем выработки специфических антител в ответ на введение антигена). Однако по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования получены свидетельства того, что применение пробиотиков в течение 2 мес до и 3 мес после вакцинации может улучшить показатели сероконверсии у детей. При этом число лиц, которые должны принимать пробиотики для профилактики 1 случая неуспешной вакцинации, по свидетельствам авторов, составляет 12 (Youngster I. et al., 2011).

Предполагается, что после проведения крупных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пробиотические бактерии рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* благодаря их иммуномодулирующим свойствам могут быть использованы в качестве адьювантов вакцин (Licciardi P.V., Tang M.L., 2011).

#### Пробиотики и профилактика острых респираторных инфекций у детей

Острые респираторные инфекции (ОРИ) чрезвычайно распространены в повседневной практике врачей первичного звена и представляют значительную социально-экономическую проблему (Denpy F.W. et al., 1986; Heikkinen T., Järvinen A., 2003; NICE Short Clinical Guidelines Technical Team, 2008). У детей в течение первых лет жизни ежегодно отмечают в среднем 5–10 эпизодов заболевания. Несмотря на преимущественно нетяжелый характер течения, ОРИ являются одной из основных причин детской смертности во всем мире и, по данным мировых ежегодных оценок, уносят жизни около 2 млн детей, что составляет 10–20% всех случаев детской смертности (Williams V.G. et al., 2002).

Профилактика ОРИ — еще одна доказательно подтвержденная область применения пробиотиков. ОРИ, в том числе ларингит и трахеит, в абсолютном большинстве случаев вызываются вирусными возбудителями (чаще — риновирусами), однако в дальнейшем к ним может присоединяться и бактериальная инфекция, требующая назначения антибиотиков. Рецензенты Кокрановского сотрудничества проанализировали результаты 10 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 3451 человека, в том числе детей разного возраста и взрослых в возрасте около 40 лет.

Установлено, что пробиотики имеют преимущество перед плацебо по следующим критериям: число участников, пере-

несших хотя бы 1 эпизод ОРИ, в группе принимавших пробиотики, было меньше на 42%; перенесших  $\geq 3$  эпизода — меньше на 47% по сравнению с контрольной группой. Помимо того, лицам, которые принимали пробиотики, существенно реже (на 33%) приходилось прибегать к антибиотикотерапии при лечении ОРИ, и у них в целом на 12% реже наблюдали ОРИ. Авторы также отмечают, что побочные эффекты во всех случаях были незначительными (в основном — легкие желудочно-кишечные симптомы). Авторы пришли к выводу, что применение пробиотиков приносит существенную пользу в плане профилактики ОРИ (Hao Q. et al., 2011).

Наиболее высокому риску развития ОРИ подвержены дети, посещающие детские коллективы, ввиду тесного физического контакта со сверстниками (Denpy F.W. et al., 1986; Hay A.D. et al., 2005). Именно потому у детей наиболее важно поддерживать достаточный уровень в том числе и неспецифического иммунитета. Вопрос о применении пробиотических культур у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, заслуживает отдельного внимания. Получены доказательства того, что пробиотики оказывают у них положительный профилактический эффект. К примеру, в 2010 г. опубликованы результаты пациентоориентированного двойного слепого кластер-рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DRINK (Decrease the Rate of Illness in Kids), согласно которым длительное (в течение 90 сут) употребление пробиотиков детьми в возрасте 3–6 лет, посещавшими школу или детский сад ( $n=638$ ), привело к снижению заболеваемости инфекционной патологией на 19% по сравнению с плацебо (Merenstein D. et al., 2010).

Кроме того, важную роль в укреплении иммунитета ребенка играет достаточное поступление в его организм витаминов и минералов. В осенне-зимний период, когда уменьшается прием витаминов с пищей, укорачивается световой день, снижается температура воздуха, происходит закономерный рост заболеваемости ОРИ. После приема мультивитаминных и минеральных добавок отмечено улучшение показателей клеточного иммунитета, а также снижение частоты возникновения и степени тяжести инфекционных заболеваний (Barringer T.A. et al., 2003). Более того, исследования отдельных витаминов и микроэлементов, в частности витамина  $B_6$ , селена и цинка, выявили их иммуноукрепляющие свойства (Folkers K. et al., 1993; Fortes C. et al., 1998; Hawkes W.C. et al., 2001; Broome C.S. et al., 2004).

#### Иммунотропное действие диетических добавок, содержащих пробиотические бактерии/витамины/минералы

Следующим шагом в развитии пробиотиков стало производство средств, содержащих не только собственные штаммы пробиотических бактерий, но также компоненты, стимулирующие их рост и развитие и тем самым усиливающие эффективность пробиотика

(синбиотики). В качестве таких дополнительных компонентов используются питательные вещества для бактерий (например олигосахариды). Помимо этого, росту и размножению пробиотических бактерий способствуют некоторые витамины.

**Доказано, что прием витаминов и минералов, участвующих в метаболизме пробиотических бактерий, оказывает благоприятное действие на продолжительность, частоту и выраженность симптомов естественно приобретенных ОРИ, а также параметров клеточного иммунитета.** P. Winkler и соавторы (2005) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние употребления в зимне-весенний период диетической добавки, содержащей пробиотические бактерии/витамины/минералы (ПВМ). В качестве пробиотического компонента ПВМ применяли следующие штаммы бактерий: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/13 и *Bifidobacterium Bifidum* MF 20/5.

В ходе исследования 477 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 36±13 лет, невакцинированных против гриппа, рандомизировали на группы для ежедневного употребления ПВМ или плацебо в течение 3 (n=239) или 5,5 мес (n=238). Клеточный иммунный ответ определен у 60 участников группы исследования методом проточной цитометрии до и по истечении 14 дней приема. Показано, что частота заболеваемости вирус-индуцированными ОРИ снизилась на 13,6% в группе принимавших ПВМ по сравнению с плацебо (p=0,07). Выявлено относительное снижение показателей по общей шкале симптомов на 19% (p=0,12), симптомов гриппа — на 25% (p=0,09), количества дней с повышенной температурой тела — на 54% (p=0,03). Влияния на продолжительность болезни, однако, не отмечено. Уровни лейкоцитов, лимфоцитов (в частности Т-лимфоцитов, в том числе CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-клеток), а также моноцитов в течение первых 14 дней употребления ПВМ были значительно повышены по сравнению с группой плацебо, что свидетельствует об активации ключевых звеньев клеточного и гуморального иммунитета.

В схожем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M. de Vrese и соавторов (2005) с участием 479 добровольцев в возрасте 18–67 лет употребление витаминно-минеральных добавок, содержащих аналогичные штаммы пробиотических бактерий (5·10<sup>7</sup> КОЕ на 1 таблетку), в течение как минимум 3 мес в зимне-весенний период достоверно уменьшало выраженность симптомов ОРИ (показатель по шкале общей оценки симптомов — 79,3±7,4 против 102,5±12,2 пункта; p=0,056), сокращало количество дней с высокой температурой тела (0,24±0,1 против 1,0±0,3 дня; p=0,017) и общую длительность заболевания (7,0±0,5 против 8,9±1,0 дня; p=0,045). Продемонстрирована более выраженная

активация параметров клеточного иммунного ответа, оцененных в подгруппе из 122 случайным образом отобранных добровольцев до и после 14 дней употребления добавки с пробиотическими агентами. Подтверждено значительное количественное увеличение пробиотических бактерий в фекалиях, оцененное методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в образцах стула, собранных в указанный период.

**Исследования P. Winkler и соавторами (2005), а также M. de Vrese и соавторами (2005) ПВМ адаптированы для применения в педиатрической практике в виде жевательных таблеток Бион 3 Кид («Merck Selbstmedikation GmbH», Германия), содержащих те же 3 штамма пробиотических культур (10<sup>7</sup> КОЕ): лактобактерии *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, бифидобактерии *Bifidobacterium bifidum* MF20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3, витамины А, D, Е, С, группы В и др., а также минералы (кальций, железо, цинк). Диетическую добавку Бион 3 Кид употребляют с целью коррекции дефицита витаминов и минералов в рационе детей, создания оптимальных диетологических условий для поддержания нормального микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и функционирования иммунной системы (в частности, для профилактики ОРИ в эпидемический сезон).**

### Список использованной литературы

Бондаренко В.М., Воробьев А.А. (2004) Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией. Журн. микробиол., 1: 84–92.

Barringer T.A., Kirk J.K., Santaniello A.C. et al. (2003) Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 138(5): 365–371.

Bartlett J.G. (2002) Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, 346(5): 334–339.

Broome C.S., McArdle F., Kyle J.A. et al. (2004) An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 80(1): 154–162.

Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. (2011) *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 65(4): 501–507.

de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. (2005) 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.*, 24(4): 481–491.

Folkers K., Morita M., McRee J. Jr. (1993) The activities of coenzyme Q10 and vitamin B<sub>6</sub> for immune responses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 193(1): 88–92.

Fortes C., Forastiere F., Agabiti N. et al. (1998) The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 46(1): 19–26.

Ghosh A.R. (2012) Appraisal of Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal Infections. *Webmed-Central Gastroenterology*, 3(10): WMC003796.

Gill H.S., Guamer F. (2004) Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad. Med. J.*, 80(947): 516–526.

Hao Q., Lu Z., Dong B.R. et al. (2011) Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 9: CD006895.

Hattori M., Taylor T.D. (2009) The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.*, 16(1): 1–12.

Hawkes W.C., Kelley D.S., Taylor P.C. (2001) The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol. Trace Elem. Res.*, 81(3): 189–213.

Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. (2012) Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 307(18): 1959–1969.

Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. (2011) Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD004827.

Licciardi P.V., Tang M.L. (2011) Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov. Med.*, 12(67): 525–533.

Merenstein D., Murphy M., Fokar A. et al. (2010) 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, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 64(7): 669–677.

Morrow L.E., Gogineni V., Malesker M.A. (2012a) Probiotics in the intensive care unit. *Nutr. Clin. Pract.*, 27(2): 235–241.

Morrow L.E., Gogineni V., Malesker M.A. (2012b) Probiotic, prebiotic, and synbiotic use in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care*, 18(2): 186–191.

Possemiers S., Bolca S., Verstraete W., Heyerick A. (2011) The intestinal microbiome: a separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia*, 82(1): 53–66.

Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. (2012) Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, BB-12<sup>®</sup> and *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei*, L. casei 431<sup>®</sup> in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.*, 107(6): 876–884.

Schrezenmeir J., de Vrese M. (2001) Probiotics, prebiotics, and synbiotics — approaching a definition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73(2 Suppl): 361S–364S.

Soh S.E., Ong D.Q., Gerez I. et al. (2010) Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant Hepatitis B vaccination. *Vaccine*, 28(14): 2577–2579.

Thomas D.W., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2010) Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*, 126(6): 1217–1231.

Vidlock E.J., Cremonini F. (2012) Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 35(12): 1355–1369.

West C.E., Gothefors L., Granström M. et al. (2008) Effects of feeding probiotics during weaning on infections and antibody responses to diphtheria, tetanus and Hib vaccines. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 19(1): 53–60.

Winkler P., de Vrese M., Laue Ch., Schrezenmeir J. (2005) Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 43(7): 318–326.

Yan F., Polk D.B. (2011) Probiotics and immune health. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 27(6): 496–501.

Youngster I., Kozer E., Lazarovitch Z. et al. (2011) Probiotics and the immunological response to infant vaccinations: a prospective, placebo controlled pilot study. *Arch. Dis. Child.*, 96(4): 345–349.



# Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

## 1. Какой орган человеческого тела заселен бактериями наиболее обильно?

- кожа
- ротовая полость
- кишечник
- дыхательные пути

## 2. Вещества, содержащие в адекватном количестве определенные виды живых микроорганизмов, которые вызывают изменения микрофлоры организма хозяина и тем самым оказывают благотворное воздействие:

- пребиотики
- пробиотики
- синбиотики

## 3. На какие группы подразделяют пробиотики?

- специфические и неспецифические
- лакто-, бифидо-, колисодержащие и самоэлиминирующиеся антагонисты защищенные и незащищенные
- монокомпонентные и поликомпонентные

## 4. Пробиотики III поколения...

- содержат одновременно штаммы лакто- и бифидобактерий
- не содержат живых бактерий, а лишь питательные вещества для их роста и размножения
- содержат штаммы сахаромицетов и споровых бактерий

## 5. Какие из перечисленных влияний на организм человека свойственны пробиотикам?

- модуляция местного и общего иммунитета
- уменьшение склонности к аллергическим реакциям
- устойчивость к кишечным инфекциям
- антиканцерогенное влияние

## 6. Диагноз «антибиотикоассоциированная диарея» может быть

## установлен, если после приема антибиотиков появляется...

- любое число эпизодов неоформленного/водянистого стула в течение  $\geq 2$  сут подряд
- $\geq 3$  эпизодов неоформленного/водянистого стула в течение  $\geq 2$  сут подряд
- $\geq 2$  эпизодов неоформленного/водянистого стула в течение  $\geq 3$  сут подряд

## 7. Какие факторы могут вызвать антибиотикоассоциированную диарею?

- инфекционные
- дисгормональные
- неинфекционные
- индивидуальные

## 8. Пробиотики способствуют профилактике антибиотикоассоциированной диареи за счет:

- восстановления нормального видового состава интестинального микробиома
- повышения экскреции солей желчных кислот
- стимуляции выработки муцина
- снижения адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника
- подавление активности уреазопродуцирующих кишечных бактерий

## 9. Когда следует начинать прием пробиотиков для профилактики антибиотикоассоциированной диареи?

- с первых суток начала антибиотикотерапии
- через 3 сут после начала антибиотикотерапии
- после окончания антибиотикотерапии
- при появлении первых симптомов антибиотикоассоциированной диареи

## 10. Какую долю от общей детской смертности обуславливают во всем мире ОРИ?

- 5–10%
- 10–20%
- 20–50%

## 11. В каких случаях следует назначать лактосодержащие монокомпонентные пробиотики?

- при заболеваниях толстого кишечника
- при заболеваниях проксимальных отделов гастроинтестинального тракта
- при дисбиозе кишечника неустановленного генеза

## 12. При заболеваниях толстого кишечника преимущество следует отдать...

- лактосодержащим пробиотикам
- колисодержащим пробиотикам
- бифидосодержащим пробиотикам

## 13. Лактобактерии и бифидобактерии при применении в составе поликомпонентных средств...

- действуют как антагонисты, подавляя избыточное размножение друг друга
- подавляют рост патогенной микрофлоры и самоэлиминируются из кишечника
- заселяют различные отделы кишечника и обладают симбиотическим действием

## 14. По результатам систематических обзоров Кокрановского сотрудничества пробиотики...

- приносят существенную пользу в отношении профилактики ОРИ
- могут быть применены в качестве адъювантов для повышения иммуногенности вакцин
- эффективны как средство профилактики антибиотикоассоциированной диареи
- нуждаются в дальнейшем изучении и пока не могут быть рекомендованы к применению

## 15. В ходе исследований продемонстрирован терапевтический потенциал пробиотиков в отношении:

- аллергических заболеваний
- ОРИ
- повышения иммуногенности вакцин
- эндокринных заболеваний

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:  
01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_