



# Влияние приема синбиотического комплекса, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахариды, на динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни

Мигачева Н.Б.<sup>1</sup> • Печкуров Д.В.<sup>1</sup> • Каганова Т.И.<sup>1</sup> • Сушкова Т.В.<sup>2</sup>

**Мигачева Наталья Бегиевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии, Институт профессионального образования<sup>1</sup>

✉ 443084, г. Самара, ул. Ново-Вокзальная, 195–140, Российская Федерация. Тел.: +7 (927) 605 62 00. E-mail: nbmigacheva@gmail.com

**Печкуров Дмитрий Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней<sup>1</sup>

**Каганова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Институт профессионального образования<sup>1</sup>

**Сушкова Татьяна Владимировна** – врач-педиатр<sup>2</sup>

**Актуальность.** Поскольку клиническая эффективность пробиотиков и пребиотиков определяется их совокупным действием как на механизмы формирования иммунологической толерантности, так и на процессы воспаления в кишечнике и проницаемость кишечной стенки, одним из объективных методов оценки эффективности использования препаратов на основе пробиотических штаммов может быть определение уровня кальпротектина в кале.

**Цель** – оценить динамику уровня фекального кальпротектина в качестве показателя эффективности использования комплекса *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами для профилактики атопического дерматита у детей первого года жизни. **Материал и методы.** Шестьдесят здоровых новорожденных из группы риска по развитию аллергических заболеваний были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: дети контрольной группы (n=31) получили общепринятые рекомендации по профилактике атопического дерматита, дети основной группы (n=29) получали дополнительно синбиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами. Для оценки эффективности синбиотической терапии детям в возрасте 3 и 6 месяцев было проведено динамическое исследование уровня фекального кальпротектина. **Результаты.** При первичном

исследовании уровня кальпротектина в кале в возрасте 3 месяцев у всех детей выявлено значительное повышение этого показателя (среднее значение –  $276,9 \pm 128,8$  мкг/г) по сравнению с нормативными значениями (менее 50 мкг/г). При проведении повторного исследования в 6 месяцев оказалось, что уровень фекального кальпротектина снижается у детей обеих групп (среднее значение –  $75,8 \pm 55,3$  мкг/г). Однако значение среднего уровня фекального кальпротектина у детей основной группы, получавших синбиотик, было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе:  $48,6 \pm 38,5$  и  $99,7 \pm 57,4$  мкг/г соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Выявленная нами динамика уровня фекального кальпротектина подтверждает положительную роль синбиотиков, в частности комплекса лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами, в становлении кишечного микробиоценоза у детей раннего возраста и уменьшении выраженности признаков воспаления, что является важным условием формирования механизмов оральной толерантности.

**Ключевые слова:** дети, пробиотики, кальпротектин

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-33-39

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ СО «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н. Ивановой»; 443079, г. Самара, пр-т К. Маркса, 165А, Российская Федерация

**В** последние десятилетия изучение взаимодействия между организмом человека и его кишечной микробиотой стало одной из приоритетных сфер научных интересов. Накоплен значительный объем данных, подтверждающих критическую роль кишечной микрофлоры в патогенезе различных метаболических, иммунологических и неврологических заболеваний. В связи с этим все большее внимание ученых привлекает возможность влияния на здоровье человека с помощью персонализированных пищевых и терапевтических стратегий, направленных на модифицирование кишечной микробиоты, к которым относят использование пробиотиков и пребиотиков, а также фекальную трансплантацию [1].

Широкое распространение получило применение пробиотиков – живых микроорганизмов, способных при употреблении в адекватном количестве взаимодействовать с кишечной микробиотой и обеспечивать положительное влияние на здоровье хозяина [2]. Многообразие действия пробиотиков и наличие серьезных научных доказательств их клинической эффективности обуславливают широкие возможности применения этого направления в различных областях медицины, главным образом для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, функциональных расстройств пищеварения [3].

Понимание роли кишечной микрофлоры как важнейшего стимула для нормального развития иммунной системы в раннем возрасте и одного из факторов формирования пищевой толерантности легло в основу поиска эффективного способа профилактики и лечения аллергических заболеваний [4]. В исследованиях продемонстрирован вклад кишечной микробиоты в программирование системного и локального иммунного ответа [5]. К настоящему времени достаточно хорошо изучены механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему (как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет). Потенциальные эффекты пробиотической иммуномодуляции связывают преимущественно с усилением продукции иммуноглобулинов класса А и интерлейкина 10, подавлением образования фактора некроза опухоли- $\alpha$ , активации и циркуляции растворимых рецепторов CD4, а также с активацией Толл-подобных рецепторов 4-го класса (TLR4) [6].

Поскольку пробиотические штаммы по-разному воспринимаются иммунной системой, каскад ответных иммунологических реакций, а следовательно, и их клиническая эффективность могут

различаться в значительной степени. Так, в большинстве опубликованных работ способность оказывать стимулирующее влияние на дендритные клетки и формирование оральной толерантности доказаны лишь в отношении некоторых штаммов лактобактерий (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*) и бифидобактерий (*B. lactis* BB12, *B. longum*) [7, 8].

Возможность практического использования пробиотиков у беременных, кормящих матерей и/или младенцев для профилактики аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита, активно исследовалась в течение последних двух деkad в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. При этом несмотря на большое количество противоречий, связанных с использованием в этих исследованиях разных пробиотических штаммов, различиями в дизайне проводимых вмешательств, сроках и продолжительности интервенций, результаты нескольких последних популяционных исследований и метаанализов подтвердили эффективность применения пробиотиков для профилактики атопического дерматита у детей [9, 10]. Интересно, что их превентивный эффект оказался значительно выше у детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом и детей, родившихся путем кесарева сечения [11, 12].

Еще одним перспективным направлением в обсуждаемой области представляется использование пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды) для стимуляции селективного роста и активации благоприятной кишечной микрофлоры. Некоторые исследования у детей из группы риска показали снижение общей частоты аллергических исходов, таких как атопический дерматит, бронхообструктивный синдром («свистящее дыхание») и аллергическая крапивница, при применении олигосахаридов в сравнении с плацебо [13]. Результаты других исследований демонстрируют профилактический эффект олигосахаридов в отношении атопического дерматита и у детей из группы низкого риска по атопии [14].

В связи с тем, что клиническая эффективность пробиотиков и пребиотиков определяется их совокупным действием как на механизмы формирования иммунологической толерантности, так и на процессы воспаления в кишечнике и проницаемость кишечной стенки, одним из объективных методов оценки эффективности использования препаратов на основе пробиотических штаммов может быть определение уровня кальпротектина в кале [15, 16].

Кальпротектин является продуктом нейтрофильных гранулоцитов, составляющим до



60% белка, содержащегося в цитоплазме нейтрофилов, и в настоящее время рассматривается в качестве основного биомаркера кишечного воспаления. Значение показателя фекального кальпротектина у здорового человека составляет не более 50 мкг/г, однако в многочисленных исследованиях показано значительное его повышение у детей раннего возраста (до 500 мкг/г), что связывают с незрелостью гастроинтестинального тракта младенцев, высокой проницаемостью их кишечной стенки и особенностями становления кишечной микробиоты, сопровождающимися процессами воспаления [17, 18]. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что концентрация кальпротектина в кале у младенцев может в значительной степени меняться при различных патологических состояниях [19, 20], а также на фоне использования пробиотических и пребиотических комплексов [21–23].

Цель исследования – оценить динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни с отягощенным семейным анамнезом по аллергии, принимавших симбиотический комплекс *Lactobacillus rhamnosus GG* с фруктоолигосахаридами.

## Материал и методы

В исследование включены 60 здоровых новорожденных (29 девочек, 31 мальчик) на грудном вскармливании с отягощенным семейным анамнезом по наличию аллергических заболеваний. Критериями включения в исследование были: отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям (наличие аллергических заболеваний у родителей или сибсов ребенка), исключительно грудное вскармливание на момент включения, отсутствие симптомов атопического дерматита и пищевой аллергии, отсутствие клинических и лабораторных проявлений какой-либо другой патологии.

Применялись следующие критерии исключения: недоношенность, докорм (в том числе кратковременное использование детских молочных смесей в родильном доме), наличие клинических симптомов атопического дерматита или пищевой непереносимости, применение любых лекарственных препаратов у ребенка или кормящей матери, применение специальных средств (эмолентов) для ухода за кожей новорожденного, использование пробиотиков. После рандомизации, проведенной методом конвертов, дети были распределены на основную ( $n=29$ ) и контрольную ( $n=31$ ) группы.

Детям из контрольной группы были даны общепринятые рекомендации по профилактике

атопического дерматита, включающие советы по режиму, питанию и уходу за кожей. Дети основной группы помимо общепринятых рекомендаций получали биологически активную добавку, содержащую комплекс лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG* с фруктоолигосахаридами в период с 3 до 6 месяцев ежедневно в дозе  $4 \times 10^9$  КОЕ в сутки. Родители всех детей подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническое наблюдение за детьми проводилось до 6 месяцев с первичным осмотром в 2–4 недели и визитами в 3 и 6 месяцев, во время которых осуществлялись оценка общего состояния детей, заполнение информационных таблиц, контроль соблюдения режима соответствия правилам исследования, определение влажности кожи и показателя трансэпидермальной потери влаги, а также выявление клинических симптомов аллергических заболеваний, главным образом атопического дерматита. Помимо этого, в 3 и 6 месяцев в качестве показателя, отражающего мукозальное воспаление в кишечнике, протоколом исследования было предусмотрено динамическое исследование уровня фекального кальпротектина иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем.

Статистическая обработка данных проведена с использованием IBM SPSS Statistics 20.0. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Статистические расчеты осуществлялись при помощи непараметрических критериев: U-критерия Манна – Уитни и  $\varphi^*$  – коэффициента углового преобразования Фишера (для определения значимости различий между несвязанными выборками), T-критерия Вилкоксона (для определения достоверности изменений признака между связанными выборками). Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## Результаты

В возрасте 3 месяцев (перед началом применения синбиотического комплекса в основной группе) была проведена клиническая оценка состояния наблюдаемых детей. К этому времени у 5 детей из обеих групп развились симптомы атопического дерматита, у 1 – гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. В 23 (38,3%) наблюдениях имелись признаки функциональных нарушений органов пищеварения (младенческие кишечные колики, младенческие срыгивания, младенческая дисхезия) (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в возрасте 3 месяцев

Признак	Основная группа (n=29), n (%)	Контрольная группа (n=31), n (%)	Значимость отличий	
			$\phi^*$	p
Мальчики	14 (48,2)	17 (54,8)	0,503	> 0,05
Девочки	15 (51,8)	14 (45,2)	0,503	> 0,05
Исключительно грудное вскармливание	29 (100)	31 (100)	–	–
Наличие симптомов атопического дерматита	2 (6,9)	3 (9,7)	0,391	> 0,05
Наличие симптомов пищевой аллергии	0	1 (3,23)	–	–
Наличие функциональных нарушений пищеварения	10 (34,5)	13 (41,9)	0,588	> 0,05
Получали пробиотики	0	0	–	–

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в возрасте 6 месяцев

Признак	Основная группа (n=29), n (%)	Контрольная группа (n=31), n (%)	Значимость отличий	
			$\phi^*$	p
Мальчики	14 (48,2)	17 (54,8)	0,503	> 0,05
Девочки	15 (51,8)	14 (45,2)	0,503	> 0,05
Исключительно грудное вскармливание	25 (86,2)	26 (83,9)	0,248	> 0,05
Смешанное вскармливание	3 (10,3)	2 (6,5)	0,53	> 0,05
Искусственное вскармливание	1 (3,4)	3 (9,7)	1,014	> 0,05
Наличие симптомов атопического дерматита	2 (6,9)	9 (29)	2,34	< 0,01
Наличие симптомов пищевой аллергии	0	2 (3,23)	–	–
Наличие функциональных нарушений пищеварения	3 (10,3)	14 (45,2)	3,18	< 0,01
Получали пробиотики	29 (100)	0	–	–

Одновременно было проведено первичное исследование уровня кальпротектина в кале у 53 детей (у 26 детей из основной и у 27 из контрольной группы), которое выявило значительное повышение этого показателя по сравнению с нормативными значениями, что соответствует современным знаниям об особенностях становления кишечной микробиоты у детей первых месяцев жизни, сопровождающегося процессами воспаления [17, 18]. Среднее значение концентрации фекального

кальпротектина у детей 3 месяцев в нашем исследовании составило  $277 \pm 129$  мкг/г при норме менее 50 мкг/г. При этом у детей с клиническими проявлениями функциональных расстройств органов пищеварения среднее значение кальпротектина в кале было выше по сравнению с детьми без функциональных расстройств ( $410 \pm 104$  и  $195 \pm 51$  мкг/г соответственно), а значение фекального кальпротектина у детей с атопическим дерматитом практически не отличалось от такового у детей без атопического дерматита ( $303 \pm 127$  и  $266 \pm 130$  мкг/г соответственно). Сопоставление показателей фекального кальпротектина и проявлений функциональной диспепсии у детей 3-месячного возраста основной и контрольной групп показало отсутствие значимых различий ( $U = 310,0$  при  $p = 0,466$  и  $U = 416,0$  при  $p = 0,556$ ), что подтверждает однородность выборки в отношении данных показателей.

Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в возрасте 6 месяцев представлена в табл. 2. По результатам анализа выявлены два статистически значимых отличия: в основной группе симптомы атопического дерматита и функциональных нарушений пищеварения встречались реже, чем в контрольной группе – у 2 и 9 детей и у 3 и 14 детей ( $\phi^* = 2,34$  и  $\phi^* = 3,18$ ,  $p < 0,01$ ) соответственно.

При проведении в 6 месяцев повторного исследования фекального кальпротектина оказалось, что его уровень статистически значимо снизился во всех наблюдениях: и в основной ( $Z = -4,107$ ,  $p < 0,0001$ ), и в контрольной группах ( $Z = -4,372$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл. 3). Сравнительный анализ показателей фекального кальпротектина в группах также выявил значимые различия ( $U = 103,0$ ,  $p = 0,0002$ ), свидетельствующие о более низких значениях у детей основной группы, что может говорить об уменьшении признаков воспаления в кишечнике и, следовательно, об эффективности терапии. Это подтверждалось и положительной динамикой клинических проявлений функциональных расстройств органов пищеварения у наблюдаемых нами пациентов: в контрольной группе в 6 месяцев симптомы функциональных расстройств сохранялись почти у 45% детей ( $Z = -0,577$ ,  $p = 0,564$ ), тогда как в основной группе – лишь у 10% ( $Z = -2,236$ ,  $p = 0,025$ ). В возрасте 6 месяцев уровень фекального кальпротектина статистически значимо отличался у детей с функциональными нарушениями пищеварения ( $140 \pm 61$  мкг/г) и без них ( $51 \pm 26$  мкг/г) ( $U = 41,0$ ,  $p < 0,001$ ), но не у детей с атопическим дерматитом и без него:  $89 \pm 47$  и  $72 \pm 58$  мкг/г соответственно ( $U = 146,0$ ,  $p = 0,191$ ).



Полученные нами результаты не противоречат данным других исследователей и подтверждают возможность использования показателя фекального кальпротектина в оценке как уровня воспаления в кишечнике при различных физиологических и патологических состояниях у детей, так и эффективности пробиотических комплексов в их коррекции [18–23].

## Обсуждение

В настоящее время накапливается все больше доказательств эффективности использования у детей раннего возраста пробиотиков и пребиотиков для профилактики аллергических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита. Механизмы такой эффективности связывают не только с непосредственным влиянием микробиоты на формирование иммунного ответа у младенцев, но и с возможностью нормализации проницаемости кишечной стенки и уменьшения выраженности процессов воспаления в кишечнике, косвенным отражением этого может быть уровень фекального кальпротектина. Результаты нашего исследования согласуются с имеющимися данными о высоком содержании кальпротектина в кале у детей первых месяцев жизни и обратной его корреляции с возрастом [17, 24], а также о статистически значимом его повышении у детей с функциональными нарушениями пищеварения [22]. Вместе с тем в литературе появляются свидетельства взаимосвязи показателя фекального кальпротектина с аллергическими проявлениями и возможности его использования в качестве маркера пищевой аллергии и пищевой непереносимости в раннем возрасте [25, 26], а также в качестве предиктора развития атопического дерматита и астмы у детей старшего возраста [19]. В нашем исследовании было показано, что в группе детей, получавших терапию, частота развития аллергических реакций была статистически значимо

**Таблица 3.** Средние значения уровня фекального кальпротектина у детей разных групп

Группа	Уровень кальпротектина в 3 месяца, мкг/г	Уровень кальпротектина в 6 месяцев, мкг/г
Общая группа (n = 53)	276,9 ± 128,8	75,8 ± 55,3
Контрольная группа (n = 27)	276,0 ± 112,0	99,7 ± 57,4
Основная группа (n = 26)	277,8 ± 146,5	48,6 ± 38,5

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения

ниже, что сопровождалось выявлением у них более низкого уровня фекального кальпротектина.

Подтвержденное на данном этапе более значительное снижение уровня фекального кальпротектина у детей, принимающих синбиотики, в сравнении с детьми контрольной группы указывает на положительную роль синбиотиков в становлении кишечного микробиоценоза у детей раннего возраста и снижение признаков воспаления, что является важным условием формирования механизмов оральной толерантности и профилактики развития аллергических заболеваний.

## Заключение

По нашим данным, у 38,3% детей первого полугодия жизни с отягощенным семейным анамнезом по аллергии развиваются функциональные расстройства пищеварения, сочетающиеся с высокими показателями уровня фекального кальпротектина. Уровень кальпротектина уменьшается к 6 месяцам, а прием синбиотического комплекса способствует его более выраженному снижению. Прием комплекса лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG с фруктоолигосахаридами обеспечивает купирование симптомов функциональных расстройств пищеварения и профилактический эффект в отношении развития атопического дерматита. ☺

## Литература

- Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv.* 2016;34(7):1210–24. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.08.003.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut.* 2013;62(5):787–96. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302504.
- Cardile S, Alterio T, Arrigo T, Salpietro C. Role of prebiotics and probiotics in pediatric diseases. *Minerva Pediatr.* 2016;68(6):487–97.
- Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab.* 2011;59 Suppl 1:28–42. doi: 10.1159/000334150.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
- Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):255–62. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.027.
- Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr*



- Gastroenterol Nutr. 2015;60(3):294–307. doi: 10.1097/MPG.0000000000000597.
9. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e386–93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x.
10. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Gori D, Indrio F, Maggio L, Morelli L, Corvaglia L; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(11):1356–71. doi: 10.1111/all.12700.
11. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):335–41. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.019.
12. Kim NY, Ji GE. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. *Korean J Pediatr.* 2012;55(6):193–201. doi: 10.3345/kjp.2012.55.6.193.
13. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008;138(6):1091–5.
14. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):791–7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.022.
15. Sjögren YM, Tomcic S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E, Jenmalm MC. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1842–51. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
16. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation. *Ugeskr Laeger.* 2014;176(37). pii: V04140213.
17. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Faecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1–18 months. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119574. doi: 10.1371/journal.pone.0119574.
18. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJ, Vaarala O; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):928–39. doi: 10.1111/cea.12522.
19. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Ren F, Sheng X. Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin. *Early Hum Dev.* 2014;90(9):471–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.005.
20. Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):126. doi: 10.1186/s12876-016-0535-z.
21. Mohan R, Koenig C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008;64(4):418–22. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa.
22. Нетребенко ОК, Корниенко ЕА, Кубалова СС. Использование пробиотиков у детей с кишечными коликами. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014;93(4):86–93.
23. Fallahi G, Motamed F, Yousefi A, Shafieyou A, Najafi M, Khodadad A, Farhmand F, Ahmadvand A, Rezaei N. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr.* 2013;55(5):475–8.
24. Moussa R, Khashana A, Kamel N, Elsharqawy SE. Faecal calprotectin levels in preterm infants with and without feeding intolerance. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(5):486–92. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.11.007.
25. Winberg A, Nagaeva O, Nagaev I, Lundell C, Arencibia I, Mincheva-Nilsson L, Rönmark E, West CE. Dynamics of cytokine mRNA expression and fecal biomarkers in school-children undergoing a double-blind placebo-controlled food challenge series. *Cytokine.* 2016;88:259–66. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.014.
26. Trillo Belizón C, Ortega Pérez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salgueiro JM. Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy. *An Pediatr (Barc).* 2016;84(6):318–23. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.007.
1. Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv.* 2016;34(7):1210–24. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.08.003.
2. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut.* 2013;62(5):787–96. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302504.
3. Cardile S, Alterio T, Arrigo T, Salpietro C. Role of prebiotics and probiotics in pediatric diseases. *Minerva Pediatr.* 2016;68(6):487–97.
4. Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab.* 2011;59 Suppl 1:28–42. doi: 10.1159/000334150.
5. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
6. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):255–62. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.027.
7. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
8. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):294–307. doi: 10.1097/MPG.0000000000000597.
9. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e386–93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x.
10. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Gori D, Indrio F, Maggio L, Morelli L, Corvaglia L; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(11):1356–71. doi: 10.1111/all.12700.
11. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):335–41. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.019.
12. Kim NY, Ji GE. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. *Korean J Pediatr.* 2012;55(6):193–201. doi: 10.3345/kjp.2012.55.6.193.
13. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008;138(6):1091–5.



14. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):791–7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.022.
15. Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E, Jenmalm MC. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(12):1842–51. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
16. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(37). pii: V04140213.
17. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Faecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1–18 months. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119574. doi: 10.1371/journal.pone.0119574.
18. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Ren F, Sheng X. Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin. *Early Hum Dev*. 2014;90(9):471–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.005.
19. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJ, Vaarala O; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):928–39. doi: 10.1111/cea.12522.
20. Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):126. doi: 10.1186/s12876-016-0535-z.
21. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res*. 2008;64(4):418–22. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa.
22. Netrobenko OK, Korniyenko YeA, Kubalova SS. Use of probiotics in infants with intestinal colic. *Journal Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2014;4:86–93. Russian.
23. Fallahi G, Motamed F, Yousefi A, Shafieyou A, Najafi M, Khodadad A, Farhmand F, Ahmadvand A, Rezaei N. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2013;55(5):475–8.
24. Moussa R, Khashana A, Kamel N, Elsharqawy SE. Faecal calprotectin levels in preterm infants with and without feeding intolerance. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(5):486–92. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.11.007.
25. Winberg A, Nagaeva O, Nagaev I, Lundell C, Arençibia I, Mincheva-Nilsson L, Rönmark E, West CE. Dynamics of cytokine mRNA expression and fecal biomarkers in school-children undergoing a double-blind placebo-controlled food challenge series. *Cytokine*. 2016;88:259–66. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.014.
26. Trillo Belizón C, Ortega Páez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salguero JM. Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(6):318–23. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.007.

## Effect of a synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* and fructooligosaccharides on the dynamics of the level of fecal calprotectin in children of first year of life

Migacheva N.B.<sup>1</sup> • Pechkurov D.V.<sup>1</sup> • Kaganova T.I.<sup>1</sup> • Sushkova T.V.<sup>2</sup>

**Rationale:** As clinical efficacy of probiotics and prebiotics is determined by their joint effects both on the mechanism of immune tolerance, gut inflammation and intestinal wall permeability, one of the objective methods to assess efficacy of probiotic strain-containing agents could be based on measurement of fecal calprotectin levels. **Aim:** To evaluate changes in fecal calprotectin as an efficacy parameter of treatment with the *Lactobacillus rhamnosus GG* – fructooligosaccharide complex for prevention of atopic dermatitis in infants. **Materials and methods:** Sixty healthy newborns from the risk group for allergic disorders were randomized (envelope randomization) into two groups: the infants from the control group (n=31) were given widely used recommendations to prevent atopic dermatitis, whereas the infants from the study group (n=29) were additionally administered a synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* with fructooligosaccharides. The efficacy of the synbiotic therapy was assessed by measurement of fecal calprotectin levels at 3 and 6 months of the follow-up. **Results:** The

first measurement of fecal calprotectin levels at 3 months showed its significant increase in all infants (mean  $276.9 \pm 128.8$  mcg/G), compared to the normal range (below 50 mcg/G). The second measurement at 6 months demonstrated a decrease in fecal calprotectin in infants from both groups (mean  $75.8 \pm 55.3$  mcg/G). However, mean levels of fecal calprotectin in the infants from the study group who had been administered the synbiotic, was significantly lower than that in the control group ( $48.6 \pm 38.5$  and  $99.7 \pm 57.4$  mcg/G, respectively;  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The observed changes in fecal calprotectin levels support the positive role of synbiotics and lyophilized complex of *Lactobacillus rhamnosus GG* with fructooligosaccharides in the growth of gut microbiota in infants and in the reduction of inflammation, all of this being an important prerequisite for development of the oral tolerance mechanisms.

**Key words:** infant, probiotics, calprotectin

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-33-39

**Migacheva Natal'ya B.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Institute for Professional Education<sup>1</sup>

✉ 195–140 Novo-Vokzal'naya ul., Samara, 443084, Russian Federation. Tel.: +7 (927) 605 62 00. E-mail: nbmigacheva@gmail.com

**Pechkurov Dmitriy V.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatric Diseases<sup>1</sup>

**Kaganova Tat'yana I.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Institute for Professional Education<sup>1</sup>

**Sushkova Tat'yana V.** – MD, Pediatrician<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University; 89 Chapayevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation

<sup>2</sup> Samara City Children's Clinical Hospital No. 1 named after N.N. Ivanova; 165A K. Marksa pr-t, Samara, 443079, Russian Federation