

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ:

ВЛИЯНИЕ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНУЮ МИКРОФЛОРУ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сбалансированный желудочно-кишечный микробиом имеет решающее значение для развития иммунной системы. Применение антибиотикотерапии у младенцев часто приводит к кишечному дисбиозу. В данной статье приведены факты, убеждающие в том, что применение антибиотиков у детей грудного и раннего возраста отражается на состоянии их здоровья в дальнейшем. Назначение антибиотикотерапии в детском возрасте должно быть хорошо продумано, т. к. доказано их негативное влияние на желудочно-кишечный тракт – способность вызывать диарею, кроме того, прием антибиотиков имеет отдаленные последствия: избыточный вес, синдром раздраженного кишечника (СРК), аллергические заболевания. Заключение: следует взвешивать необходимость и последствия приема антибиотиков в грудном и раннем детском возрасте.

Ключевые слова: антибиотик, иммунная система, микробиом.

YVAN VANDENPLAS, Brussels University Hospital, Free University of Brussels (Vrije), Belgium

THE USE OF ANTIBIOTICS IN NEWBORNS: EFFECTS ON GASTROINTESTINAL MICROBIOME AND LONG-TERM RESULTS

A balanced gastrointestinal microbiome is crucial for the development of the immune system. The use of antibiotic therapy in infants often leads to intestinal dysbiosis. This article presents a convincing argument that the use of antibiotics in infants and young children affects their health in the future. The purpose of antibiotic therapy in childhood should be well thought out, because its negative effect on the gastrointestinal tract - the ability to cause diarrhoea, has been proven, and, in addition, antibiotics have long-term effects: overweight, irritable bowel syndrome (IBS), allergic diseases.

Conclusion: clinicians should weigh the need and consequences of using antibiotics in infancy and early childhood.

Keywords: antibiotic, immune system, microbiome.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ученых, разнообразие микрофлоры кишечника человека столь же велико, как и разнообразие клеток человеческого тела, а возможно, и в 10–100 раз больше [1]. Микробная колонизация кишечника человека начинается еще в утробе матери, т. к. наличие бактерий выявлено в пуповине, плаценте, амниотической жидкости, а также в меконии [2]. После родов происходит колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) быстро диверсифицирующейся микрофлорой, и именно в первые годы жизни происходит формирование стабильного кишечного микробиома, который сохраняется в течение жизни. Микробная колонизация детского ЖКТ начинается сразу же после рождения и определяется многими факторами, такими как материнская микрофлора, характер вскармливания, прием лекарственных препаратов, таких, например, как антибиотики и ингибиторы протонной помпы [1]. Ранняя колонизация имеет решающее значение для развития приобретенного иммунитета, иными словами, она является основным фактором, влияющим на состояние здоровья в будущем. Было достоверно установлено, что антибиотики не только убивают бактериальные патогены, они в значительной мере нарушают равновесие желудочно-кишечной микрофлоры и являются причиной дисбактериоза. За 10 лет использование антибиотиков увеличилось во всем мире

на 36% [3]. Настоящий обзор посвящен отдаленным последствиям желудочно-кишечного дисбактериоза. Существует прямая связь между составом микрофлоры и такими факторами, как возраст, питание, стресс, а также рядом заболеваний, например аллергией, диабетом, СРК, избыточным весом и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Поскольку антибиотики, используемые для лечения патогенных бактериальных инфекций, нарушают разнообразие и количество микробных организмов в кишечнике, в большей части недавно опубликованных статей говорится о потенциальных преимуществах пробиотического лечения.

ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ ПРИЕМОМ АНТИБИОТИКОВ

Наиболее частым и хорошо изученным последствием кишечного дисбактериоза, возникающего в результате приема антибиотиков, является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Она является непосредственным и краткосрочным неблагоприятным эффектом лечения антибиотиками, возникает примерно в 20% случаев и зависит от класса антибиотиков, наличия факторов риска у пациентов (общего состояния организма и др.). ААД определяют как изменение частоты стула, при этом имеют место по крайней мере три эпизода жидкого стула в день в течение 2 дней подряд, во время лечения (раннее начало)

или в период от 2 до 6 нед. после начала лечения антибиотиками (позднее начало), и при этом отсутствуют другие причины (одновременная вирусная или бактериальная инфекция, использование слабительных препаратов и др.) [4]. Класс антибиотиков (широкий спектр), длительность введения и возраст пациента являются факторами риска развития ААД. Прием некоторых пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* СМСМ-745, снижает частоту и тяжесть ААД [5].

АНТИБИОТИКИ В РАННИЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ

Применение антибиотиков во время родовой деятельности, как при кесаревом сечении, так и при влагалищном родоразрешении, способствует дисбиозу микрофлоры кишечника ребенка [6]. Прием антибиотиков матерью во время родов является основным регулятором исходного перорального микробиома новорожденного ребенка [7]. Профилактический прием антибиотиков во время родов имеет существенное влияние на популяцию фекальных микробов у детей, особенно у грудных младенцев [8]. Интранатальный прием антибиотиков приводит к значительному сокращению штаммов *Bifidobacterium spp.* [9]. Снижение количества полезных микроорганизмов, а также увеличение количества потенциально патогенных бактерий позволяют прогнозировать, что такие младенцы будут более подвержены заболеваниям ЖКТ или вообще расстройствам здоровья при взрослении. Дисбактериоз, приобретенный в перинатальный период или в младенчестве, будет иметь значимые отдаленные последствия. Прием антибиотиков матерью во время беременности и кормления грудью приводит к существенным изменениям в составе микрофлоры у матерей и младенца [10]. Прием антибиотиков беременной матерью связывают с более высоким индексом массы тела (BMI) у детей в возрасте 2 лет [11]. У детей, перенесших большое число инфекций дыхательных путей в первый год жизни, регистрируются аномальные траектории развития микробов в первый месяц жизни и позднее [12]. Независимыми факторами этих аномальных траекторий развития дыхательной микрофлоры являются способ родоразрешения, характер вскармливания младенцев, дистопия и недавнее употребление антибиотиков [12]. Перинатальный прием антибиотиков часто необходим для спасения жизни и, следовательно, является медицинской потребностью. Следует уделять особое внимание балансу желудочно-кишечной микроэкосистемы новорожденных, родившихся в таких условиях.

АНТИБИОТИКИ И ВЕС

Субтерапевтические дозы антибиотиков использовались в качестве стимуляторов роста в животноводстве с 1950-х гг. [13]. При применении антибиотиков широкого спектра достигался наиболее выраженный эффект. Увеличивающийся объем данных, полученных эмпирическим путем, свидетельствует о том, что антибиотики так же влияют и на человека. В 1955 г. рандомизированное контролируемое исследование с участием новобранцев на

флоте показало, что 7-недельный курс антибиотиков привел к значительно большему увеличению веса в группе приема антибиотика по сравнению с группой плацебо [13].

Прием антибиотика в возрасте до 6 мес. или неоднократное их применение в младенчестве связано с увеличением ИМТ у здоровых детей [14]. Было доказано, что неоднократный прием антибиотиков в начале жизни, особенно β-лактамов препаратов, связан с увеличением веса [15]. Это нежелательное действие антибиотиков может играть роль в развитии глобальной эпидемии детского ожирения и подчеркивает важность их разумного использования в младенческом возрасте, а также акцентирует внимание на необходимости выбора в пользу антибиотиков узкого спектра [14]. Прием трех или более курсов антибиотиков до достижения детьми возраста 2 лет связан с повышенным риском ожирения в раннем возрасте [16]. В когортном исследовании 6,4% детей в возрасте 4 лет страдали от ожирения, при этом повышенный риск ожирения в 4 года был связан с приемом антибиотиков [16]. Наблюдается тенденция увеличения риска ожирения с увеличением количества курсов антибиотиков [16]. Дети, получающие антибиотики в первый год жизни, с большей вероятностью будут иметь избыточный вес в возрасте 12 лет, чем те, кто не принимал эти препараты (32,4% против 18,2%, $p = 0,002$) [17]. Многократное воздействие антибиотиков широкого спектра в возрасте от 0 до 23 мес. провоцирует детское ожирение в младшем возрасте [15]. 69% детей получали в среднем 2,3 курса антибиотиков в возрасте до 24 мес. [18]. В крупных международных перекрестных исследованиях показано, что прием антибиотиков в течение первых 12 мес. жизни был связан с небольшим увеличением ИМТ у мальчиков в возрасте 5–8 лет, но не у девочек [19]. Кишечная микрофлора младенцев может свидетельствовать о прогнозе последующего ИМТ и служить ранним показателем риска ожирения. Бифидобактерии и стрептококки, которые являются показателями созревания микрофлоры у новорожденных, вероятно, являются возможными факторами метаболического программирования младенцев, и их влияние на ИМТ, как представляется, зависит от использования антибиотиков [20]. Если взаимосвязь антибиотиков с ожирением будет установлена в последующих исследованиях, это еще больше подчеркнет необходимость ограничения их использования [15].

Микробная колонизация детского ЖКТ начинается сразу же после рождения и определяется многими факторами, такими как материнская микрофлора, характер вскармливания, прием лекарственных препаратов, таких, например, как антибиотики и ингибиторы протонной помпы

Поскольку распространенные детские инфекции являются наиболее частыми диагнозами, вызывающими назначение антибиотиков широкого спектра, сужение выбора антибиотиков потенциально является модифицируемым фактором риска детского ожирения [18]. Прием

антибиотиков в раннем возрасте, совокупное количество курсов антибиотикотерапии, широкий спектр действия – дополнительные факторы риска ожирения в старшем возрасте. Антибиотики узкого спектра действия в меньшей степени связаны с риском увеличения веса [18]. Однако исследования дают противоречивые результаты. В одном из них было показано, что прием антибиотиков в течение первых 6 мес. жизни в сравнении с отсутствием приема не дает статистически значимой разницы в наборе веса в возрасте до 7 лет [21].

Бифидобактерии и стрептококки, которые являются показателями созревания микрофлоры у новорожденных, вероятно, являются возможными факторами метаболического программирования младенцев, и их влияние на ИМТ, как представляется, зависит от использования антибиотиков

Несмотря на то, что данные литературы являются противоречивыми и, таким образом, доказательства недостаточны, есть много информации о том, что применение антибиотиков широкого спектра в младенчестве может быть связано с более высоким ИМТ в будущем.

АНТИБИОТИКИ: ИММУНИТЕТ И АЛЛЕРГИЯ

Симбиотическое взаимодействие организма хозяина и микробов имеет решающее значение для метаболизма и иммунитета хозяина. Ранняя колонизация патогенной микрофлорой может влиять на возникновение метаболических и иммунных заболеваний [1].

Было установлено, что применение антибиотиков матерью до и во время беременности связано с повышенным риском аллергии на коровье молоко у потомства [22]. В продольном анализе данных 30 060 детей была выявлена четкая взаимосвязь между 3 или большим числом курсов антибиотиков в раннем возрасте и аллергией на коровье молоко и немолочные пищевые продукты и прочими видами аллергии [22]. Выраженность этой связи зависела от возраста приема и класса антибиотиков [22]. Риск аллергии на коровье молоко возрастал с увеличением числа курсов антибиотиков, проведенных в период от рождения до постановки диагноза аллергии (тест на тренд, $p < 0,001$) [23].

АНТИБИОТИКИ И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Прием антибиотиков детьми в раннем возрасте является фактором риска развития аллергического ринита. Он также связан с повышенным риском одышки и астмы у детей в возрасте от 3 до 6 лет, независимо от частоты инфекций нижних дыхательных путей в течение первого года жизни [24–28]. Прочность взаимосвязи зависит от класса антибиотиков, коррелируя с их воздействием на желудочно-кишечном микроуровне [24]. Был отмечен эффект «доза – реакция»: при проведении пяти или

более курсов антибиотиков риск развития астмы значительно возрастал ($p < 0,001$). Не было выявлено связи между употреблением антибиотиков и астмой с поздним началом [26]. Неблагоприятное влияние антибиотиков наблюдалось у детей без семейного анамнеза астмы (p (взаимодействия) = 0,03) [25]. В ретроспективных исследованиях дана более высокая оценка риска астмы, чем в проспективных исследованиях. Респираторные инфекции и прием антибиотика во время беременности являются независимыми факторами риска астмы с поздним началом (астма через 2 года или позднее).

АНТИБИОТИКИ И СРК

Статистически значимая взаимосвязь между инфекциями в ранний период жизни и СРК у взрослых не была выявлена [29]. Эти данные подтверждает сообщение о том, что лечение антибиотиками не является основным фактором риска развития периодических болей в животе у детей в возрасте 12 лет [30]. Тем не менее прием антибиотиков в течение неонатального периода, согласно сообщениям, связан с детскими коликами [31].

АНТИБИОТИКИ И ВЗК

Воздействие антибиотиков ассоциируется с ВЗК на протяжении всего детства, и эта связь уменьшается с увеличением возраста ребенка. Прием антибиотиков до 1 года имел самый высокий риск, который снижался в 5 и 15 лет, хотя даже в возрасте 15 лет антибиотики по-прежнему создавали значительный риск развития ВЗК [32]. Каждый курс антибиотиков повышал риск развития ВЗК на 6% (4–8%) [32]. Прием антибиотиков в детском возрасте распространен, а потому требуется тщательное изучение их потенциала с точки зрения риска развития ВЗК [33]. С приемом антибиотиков часто связана болезнь Крона, при этом нет существенного влияния на развитие язвенного колита [34]. Однако назначение курса антибиотиков также может быть и следствием нераспознанного ВЗК. Когда причина кишечных симптомов у ребенка не установлена, антибиотики могут быть прописаны детям с еще не подтвержденным ВЗК [33].

АНТИБИОТИКИ И ДИАБЕТ

В исследованиях прием одного антибиотика в соответствии с предписаниями врача не создавал более высокого риска диабета, в то время как прием от двух до пяти курсов антибиотиков был связан с увеличением риска развития диабета при приеме пенициллина, цефалоспоринов, макролидов и хинолонов [35, 36]. Риск увеличивался с ростом количества курсов антибиотиков. Не было выявлено взаимосвязи между приемом противовирусных и антигрибковых препаратов и риском развития сахарного диабета (СД) [35]. Прием антибиотиков, вероятно, увеличивает риск развития СД 2-го типа, но не СД 1-го типа [36, 37]. Будущие исследования должны быть

Таблица. Прием антибиотиков в ранний период жизни и их неблагоприятное воздействие на здоровье детей

Источник	Тема	Соотношение шансов	95% ДИ
Metsälä [41]	Аллергия на белок коровьего молока (прием матерью АБ до беременности)	1,26	1,20–1,33
	Аллергия на белок коровьего молока (прием матерью АБ до беременности)	1,21	1,14–1,28
Scott [16]	Ожирение в 4 года	1,21	1,07–1,38
	Ожирение в 4 года (< 3 курсов АБ)	1,07	0,91–1,30
	Ожирение в 4 года (3–5 курсов АБ)	1,41	1,20–1,65
	Ожирение в 4 года (> 6 курсов АБ)	1,47	1,19–1,82
Azad [17]	Риск ожирения у мальчиков	5,35	1,94–14,72
	Риск ожирения у девочек	1,13	0,46–2,81
	Риск ожирения у мальчиков (9 лет)	2,19	1,06–4,54
	Риск ожирения у девочек (9 лет)	1,20	0,53–2,70
	Риск ожирения у мальчиков (12 лет)	2,85	6,51
	Риск ожирения у девочек (12 лет)	1,59	0,68–3,68
Bailey [18]	Ожирение (≥ 4 курсов АБ)	1,11	1,02–1,21
	Ожирение (АБ широкого спектра действия)	1,16	1,06–1,29
	Ожирение (АБ в возрасте 0–5 мес.)	1,11	1,03–1,19
	Ожирение (АБ в возрасте 6–11 мес.)	1,09	1,04–1,14
Hirsch [22]	Аллергия на молоко	1,78	1,28–2,48
	Аллергия на немолочные продукты	1,65	1,27–2,14
	Другие аллергии	3,07	2,72–3,46
Risnes [25]	Астма (> 6 лет)	1,52	1,07, 2,16
	Астма (> 3 лет)	1,66	0,99, 2,79
	Астма (не инфекции нижних дыхательных путей < 1 года)	1,66	1,12, 3,46
	Астма (отрицательный семейный анамнез)	1,89	1,00, 3,58
	Положительный тест на аллергию	1,59	1,10, 2,28
Ong [26]	Кратковременное стерторозное дыхание	2,0	1,9–2,2
	Астма	1,6	1,5–1,7
	Астма (> 5 курсов АБ)	1,9	1,5–2,6
Alm [39]	Аллергический ринит	1,75	1,03, 2,97
Metsälä [40]	Астма (прием антибиотиков матерью)	1,31	1,21–1,42
	Астма (прием антибиотиков младенцем)	1,60	1,48–1,73
Pedersen [41]	Отит среднего уха (АБ во время беременности)	1,30	1,04–1,63
	Отит среднего уха (количество курсов АБ)	1,20	-1,40
	Вентиляционные трубки (АБ в III триместре)	1,60	1,08–2,36
Kronman [32]	ВЗК (АБ < 1 года)	5,51	1,66–18,28
	ВЗК (АБ < 5 лет)	2,62	1,61–4,25
	ВЗК (АБ < 15 лет)	1,57	1,35–1,84
	ВЗК (1 или 2 курса АБ)	3,33	1,69–6,58
	ВЗК (> 2 курсов АБ)	4,77	2,13–10,68
Hviid [33]	ВЗК	1,84	1,08 по 3,15
	Болезнь Крона	3,41	1,45–8,02
	ВЗК (> 7 курсов АБ)	7,32	2,14–24,99
[34]	Болезнь Крона	1,74	1,35–2,23
	Язвенный колит	1,08	0,91–1,27
	Болезнь Крона (у детей)	2,75	1,72–4,38
	Болезнь Крона (метронидазол)	5,01	1,65–15,25
	Болезнь Крона (фторхинолоны)	1,79	1,03–3,12
Boursi [35]	Диабет (> 1 курса АБ, пенициллин)	1,08	1,05–1,11
	Диабет (> 1 курса АБ, хинолоны)	1,15	с-1,30
	Диабет (> 5 курсов АБ, хинолоны)	1,37	1,19–1,58

АБ – антибиотик; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; п° – кол-во; POS – положительный; INF – респираторная инфекция

направлены на изучение последствий воздействия целого ряда антибиотиков широкого спектра на организм детей в течение второго года жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущие исследования должны быть сосредоточены на возможностях быстрого восстановления микрофлоры кишечника после дисбактериоза, вызванного антибиотиками широкого спектра действия.

Наиболее распространенными детскими бактериальными инфекциями являются респираторные, желудочно-кишечные и мочеполовые инфекции. Антибиотики часто неизбежны, а иногда они спасают жизни. Нерациональное применение антибиотиков в медицине, животноводстве и сельском хозяйстве привело к очень высокому уровню бактериальной резистентности [37]. Кроме того, антибиотики вызывают кишечный дисбактериоз, который, в свою очередь, связан с повышенным риском диареи, СРК, ВЗК, аллергии, избыточного веса. Разумное использование антибиотиков имеет первостепенное значение не только для снижения распространения резистентных к антибиотикам микроорганизмов, но и для сведения к минимуму пагубных отдаленных метаболических последствий их раннего применения. Риск отсроченных побочных эффектов антибиотиков широкого спектра следует оценивать до того, как эти препараты будут назначены маленьким детям. Прием пробиотиков, например штаммов *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus*, уменьшает риск развития таких побочных эффектов, как ААД. Однако возможность снижения с помощью пробиотиков риска развития отдаленных неблагоприятных последствий кишечного дисбактериоза, связанных с повторным приемом антибиотиков, не была подтверждена исследованиями, и в будущем необходимо изучить этот вопрос.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr*, 2017, 106: 87-94.
- Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*, 2012, 3: 352-365.
- Yasmin F, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Sears MR; CHILd Study Investigators, Scott JA, Dinu I, Kozyrskyj AL. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr*, 2017, 5: 200.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 12: CD004827.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, van Goudoever JB, Weizman Z; ESPGHAN Working Group for Probiotics & Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62: 495-506.
- Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Sears MR, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL; CHILd Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BIOG*, 2016, 123: 983-993.
- Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M. Antibiotic treatment at delivery shapes the initial oral microbiome in neonates. *Sci Rep*, 2017, 7: 43481.
- Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, Corvaglia LT, Faldella G, Stanton C. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent Group B Streptococcal disease. *PLoS One*, 2016, 11: e0157527.
- Aloisio I, Quagliariniello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, Corvaglia LT, Faldella G, Di Gioia D. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100: 5537-5546.
- Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoué-Smith ES. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol*, 2016, 196: 3768-3779.
- Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, Levin AM, Lynch SV, Ownby DR, Rundle AG, Woodcroft KJ, Zoratti EM, Johnson CC, Wegienka G. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*, 2017. Epub ahead of print.
- Bosch AATM, Piters WAAS, van Houten MA, Chu MLN, Biesbroek G, Kool J, Pernet P, de Groot PC, Eijkemans MJC, Keijser BIF, Sanders EAM, Bogaert D. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 1582-1590.
- Forrest CB, Block JP, Bailey LC. Antibiotics, infections, and childhood obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 2-3.
- Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*, 2015, 135: 617-626.
- Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early life antibiotic exposure and weight development in children. *J Pediatr*, 2016, 176: 105-113.e2.
- Scott F, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, Lewis JD. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology*, 2016, 151: 120-129.e5.
- Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38: 1290-1298.
- Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*, 2014, 168: 1063-1069.
- Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA; ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38: 1115-1119.
- Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A, de Weerth C, de Vos WM. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome*, 2017, 3(5): 26.
- Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, Grundmeier RW, Stallings VA, Zautis TE. Antibiotic exposure during the first 6 months of life and weight gain during childhood. *JAMA*, 2016, 315: 1258-1265.
- Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, Schwartz BS. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47: 236-244.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology*, 2013, 24: 303-309.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45: 137-145.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*, 2011, 173: 310-318.
- Ong MS, Umetsu DT, Mandl KD. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112: 441-445.e1.
- Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, Simonato L, Canova C. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31: 85-94.
- Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*, 2011, 127: 1125-38.
- Krajicek EJ, Almazan AE, Larson JJ, Atkinson EJ, Talley NJ, Saito YA. Early infections and the risk of irritable bowel syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Gastroenterol*, 2017. [Epub ahead of print].
- Uusijärvi A, Bergström A, Simrén M, Ludvigsson JF, Kull I, Wickman M, Alm J, Olén O. Use of antibiotics in infancy and childhood and risk of recurrent abdominal pain—a Swedish birth cohort study. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: 841-850.
- Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, Bunkers CM, Crijns CE, Meijssen CB, Oudshoorn JH, Rijkers GT, van der Ent CK, Vlieger AM. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018 (in press).
- Kronman MP, Zautis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 2012, 130: e794-803.
- Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*, 2011, 60: 49-54.
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 1728-1738.
- Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172: 639-648.
- Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 3633-3640.
- Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics in childhood and risk of Type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med*, 2017, 34: 272-277.
- Ilić K, Jakovljević E, Skodrić-Trifunović V. Socio-economic factors and irrational antibiotic use as reasons for antibiotic resistance of bacteria causing common childhood infections in primary healthcare. *Eur J Pediatr*, 2012, 171: 767-777.
- Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, Wennergren G. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*, 2008, 121: 697-702.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45: 137-145.
- Pedersen TM, Stokholm J, Thorsen J, Mora-Jensen AC, Bisgaard H. Antibiotics in pregnancy increase children's risk of otitis media and ventilation tubes. *J Pediatr*, 2017, 183: 153-158.e1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Иван Ванденплас – профессор «КидЗ Хелт Кастрл», Университетская клиника Брюсселя, Брюссельский свободный университет (Vrije), Брюссель, Бельгия