Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин

И.Н. Захарова✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

А.Е. Кучина, e-mail: kafedra25@yandex.ru

И.В. Бережная, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье обсуждается уникальное свойство автономной изменчивости состава грудного молока под воздействием внешних факторов, в т. ч. под влиянием эндогенных (гормональных) и экзогенных (диетических, экологических) факторов. Представлен анализ результатов исследований, каким образом влияют способ родоразрешения и антибиотикопрофилактика на бактериальный состав молока, а также обсуждается вопрос, есть ли разница между этими двумя факторами. Приводятся результаты исследований EUROMAPGROUP и HUMAP и ориентировочный подсчет объема антибиотиков (в тоннах), применяемых в животноводстве, что демонстрирует одну из глобальных проблем современности – антибиотикорезистентность. С целью предотвращения получения ребенком субтерапевтических доз антибиотика с молоком матери предложен современный способ профилактики лактационного мастита с помощью пробиотика *Lactobacillus fermentum* CECT5716, недавно появившегося на российском фармацевтическом рынке. Приведены основные исследования, посвященные пробиотикам грудного молока и профилактике мастита и лактостаза у кормящих женщин.

Ключевые слова: грудное молоко, грудное вскармливание, антибиотикопрофилактика, микробиота грудного молока, пробиотики, мастит, лактозаст, кормящая женщина, дети, кесарево сечение, антибиотики, профилактика, антибиотикорезистентность, *L. fermentum*, *L. salivarius*

Для цитирования: Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В. Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2019;(17):17-23. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-17-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women

Irina N. Zakharova✉, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article discusses the unique property of autonomous variability in breast milk composition under the influence of external factors, including endogenous (hormonal) and exogenous (dietary, environmental) factors. The authors presented the analysis of study findings, how the method of delivery and antibiotic prophylaxis affect the bacterial composition of milk and discuss whether there is a difference between two factors. The results of EUROMAPGROUP and HUMAP studies and an approximate estimation of antibiotics volume (in tons) used in food animal production are presented, which demonstrates one of the global problems of our time - antibiotic resistance. A modern method for preventing lactational mastitis using the probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716, which was recently launched to the Russian pharmaceutical market, is proposed to prevent the child from receiving subtherapeutic antibiotic doses with mother's milk. The main studies on the breast milk probiotics and the prevention of mastitis and lactostasis in breastfeeding women are presented.

Keywords: breast milk, breastfeeding, antibiotic prophylaxis, breast milk microbiota, probiotics, mastitis, lactostasis, breastfeeding woman, children, cesarean section, antibiotics, prevention, antibiotic resistance, *L. fermentum*, *L. salivarius*

For citation: Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V. New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):17-23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-17-23.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как говорил известный политик Уинстон Черчилль, «нет более тонкого вложения для любого сообщества, чем вкладывать молоко в детей». Грудное молоко (ГМ) чрезвычайно важно для ребенка, поскольку определяет его рост и развитие в будущем, в т. ч. вносит вклад в интеллектуальный потенциал [1]. Именно поэтому изучение состава ГМ остается актуальным на протяжении многих десятилетий. Современные методы исследования макро- и микроэлементного состава ГМ, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и изучение бактериального разнообразия состава микробиоты ГМ (секвенирование нового поколения – NGS), приближают нас к открытию его новых свойств. И чем ближе мы знакомимся со свойствами и составом материнского молока, способностью автономно меняться на разных стадиях лактации, в т. ч. под влиянием эндогенных (гормональных) и экзогенных (диетических, экологических) факторов, тем ценнее оно становится. Так, попадание в молоко полихлорированных бифенилов (ПХБ) при производстве клея, а также тяжелых металлов, способных, благодаря своим липофильным свойствам, биоаккумулироваться в рыбе и других опасных органических соединениях, может способствовать повышению концентрации цитокинов Th1-профиля в ГМ, что положительно коррелирует с риском мастита у женщин, а высокое содержание цитокина IL-1β – с появлением желтухи у новорожденных [2, 3].

МИКРОБИОТА ЖЕНСКОГО МОЛОКА

Современные генетические методы исследования совсем недавно пролили свет на микробиотическое разнообразие различных локусов человеческого организма, и теперь, наряду с такими биоактивными молекулами ГМ, как лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, цитокины, факторы роста, олигосахариды и другие, мы говорим о необходимости сохранять, сберечь или даже оптимизировать микробиоту женского молока [4]. Изучение микробиоты ГМ представляется далеко не легкой задачей, и вряд ли когда-нибудь мы придем к общему знаменателю, определив хотя бы относительно «нормальный» ее состав. Причин к тому как минимум пять. Имеют значение: способ родоразрешения, состояние здоровья матери, гестационный возраст ребенка при рождении, стадия лактации, географическая принадлежность, т. е. пять популярных причин, воздействие которых наиболее изучено [5–7]. Как ни странно, но в эту пятерку не вошли антибиотики, оказывающие непосредственное бактерицидное/бактериостатическое действие, в т. ч. на «хорошую» микробиоту. Но так ли это на первый взгляд очевидно?! Обращаясь к клиническим рекомендациям (протоколу лечения) Российского общества акушеров-гинекологов «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», очевидно, что все женщины за 30–60 минут до операции подвергаются антибиотикопрофилакти-

тике¹. Такого же мнения, кстати, придерживаются эксперты ВОЗ (2015 г.), дающие «сильную рекомендацию, опирающуюся на доказательства среднего качества», основанную на анализе 95 клинических исследований Кокрановской базы данных^{2,3} [8]. Безусловно, для нас все же приоритетными являются рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Логично предположить, что границу между факторами «способ родоразрешения» и «внутриутробная антибиотикопрофилактика» провести крайне трудно. Обратим внимание на исследования микробиоты ГМ, проведенные до 2015 г., когда еще не все женщины при оперативном родоразрешении подвергались антибиотикопрофилактике. К примеру, испанские коллеги, Khodayar-Pardo P. и др., в своих трудах в 2014 г. хотя и использовали метод количественной полимеразной цепной реакции, но показали более высокие концентрации в ГМ бактерий вида *Streptococcus* и более низкие концентрации видов *Bifidobacterium* при родах путем кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами. Справедливости ради, авторы не указали, проводилась ли предоперационная антибиотикопрофилактика, в то время как минимум 1 женщина из 7 в группе рожавших путем кесарева сечения не получила антибиотик до или во время операции [5]. Интересно другое исследование, уже с использованием метода секвенирования нового поколения, Illumina CA (USA), результаты которого хоть и опубликованы в текущем году, но набор клинического материала осуществлялся уже более 10 лет назад, с 2005 по 2009 г., с пометкой «по акушерским рекомендациям того времени ни одна женщина, подвергшаяся плановому родоразрешению, не получала антибиотик до родов». Было показано, что антибиотикопрофилактика сыграла менее заметную роль в отношении изменения микробиотического состава ГМ, нежели чем способ родоразрешения, более того, повысила его разнообразие. Остается лишь задуматься о «качестве» такой микробиоты. Нельзя не отметить, что объектами данного исследования стали участницы другого известного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), оценивавшего влияние пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* LPR и *Bifidobacterium longum* BL999 (LPR + BL999), *L. paracasei* ST11 и *B. longum* BL999 (ST11 + BL999) или плацебо), которые принимались матерью во время беременности, на риск развития атопического дерматита у ребенка в будущем. Авторы показали, что пробиотики не оказали никакой статистической значимости на изменение микробиоты ГМ [9, 10]. Очевидно, данный вопрос требует дальнейшего изучения, а также тщательного сбора достоверной информации.

¹ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (утв. Президентом Российского общества акушеров-гинекологов). Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.

² WHO recommendation on antibiotic prophylaxis for caesarean section using a single dose of first generation cephalosporin or penicillin in preference to other classes of antibiotics (September 2015). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. Available at: <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/who-recommendation-antibiotic-prophylaxis-caesarean-section-using-single-dose-first-generation>.

³ WHO recommendations for prevention and treatment of maternal, peripartum infections. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186171/9789241549363_eng.pdf?sequence=1.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БЕРЕМЕННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

Между тем беременные и кормящие женщины часто находятся под гиперопекой врачей различных специальностей, что нередко приводит к излишним профилактическим и лечебным мероприятиям, в т. ч. и назначению антибиотиков. В 1999 г. было опубликовано интересное датское популяционное исследование (EUROMAP group), дающее объективное представление о применении лекарственных средств у беременных и кормящих женщин, основанное на единой базе данных отпуска медикаментов этой группе населения (за 12 недель до и 12 недель после родов), которое заключило, что 16 001 женщина выкупила в этот период лекарства по 34 834 рецептам! К сожалению, большинство рецептов как до, так и после родов были выписаны на антибиотики: 28,7 и 20,1% соответственно [11].

УГРОЗА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Одним из наиболее частых осложнений послеродового периода и причиной назначения антибактериального лечения (не всегда или часто необоснованной) является лактационный мастит. Трудности дифференциальной диагностики и лечения лактостаза и мастита обсуждаются в современных публикациях [12, 13]. В свою очередь, эти нерешенные трудности подвергают грудного ребенка воздействию субтерапевтической дозы антибиотика, используемого для лечения лактационного мастита у матери, что способствует развитию антибиотикорезистентности у обоих [14]. В связи с этим педиатры должны уделять должное внимание профилактике лактационного мастита, поскольку современные женщины выписываются из роддома, как правило, на 3-й день после родов и все рекомендации по сохранности грудного вскармливания дает педиатр!

Кроме этого, необходимо учесть, что в 2019 г., по мнению экспертов ВОЗ, пятое, «почетное» место среди 10 основных угроз человечеству, требующих пристального внимания и решения, заняла антибиотикорезистентность. Конечно, не только необоснованное назначение или прием антибиотиков человеком имеют значение, возможно, наибольший вес имеет применение этих препаратов в ветеринарии⁴. Было подсчитано, что в 2010 г. потребление антибиотиков в мировом животноводстве достигло 63 151 т, в России данный показатель к 2030 г. возрастет в два раза (рис. 1) [15].

Исследование HUMAP, основанное на методе идентификации загрязнителей ГМ с применением технологии Randox Food Diagnostics (Infiniplex для молочной матрицы), лишь подтверждает влияние этого негативного внешнего (диетического) фактора. Практически 85,2% образцов ГМ женщин, не получавших антибактериального лечения во время беременности, родов и раннем послеродовом периоде (7 дней после родов), были положительны на β-лактамы, а 23,5% – на хинолоны. Заметим, как ни стран-

но, что в таком же проценте образцов ГМ (85,7%) остатки β-лактамов были обнаружены у 49 женщин, получивших антибиотик во время или после родов [16]. β-лактамы – самые часто назначаемые антибиотики в гинекологии. Из протокола «Кесарево сечение»: «...наиболее приемлемыми для антибиотикопрофилактики препаратами являются цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуоксим) и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксиклав/сульбактам, амоксициллин/сульбактам)...», к тому же защищенные пенициллины – препараты выбора в борьбе с инфекционным маститом^{5,6} [17]. Напомним, что соотношение концентрации антибиотика «молоко – плазма», используемое для объективного расчета воздействия антибиотика на грудного ребенка при лечении мастита у матери, достигает 38% для пенициллинов широкого спектра действия [14]. Помимо субтерапевтических концентраций антибиотиков, получаемых ребенком через ГМ, в исследованиях показано высокое содержание в кишечнике младенцев ГАР (генов антибиотикорезистентности) и МГЭ (мобильных генетических элементов), передаваемых ребенку от матери [18]. Известно, что бактерии приобретают суперсилу против антибиотиков либо посредством накапливающихся в ДНК мутаций, либо «любезно» делятся своими генами посредством МГЭ с другими родственными и неродственными штаммами. Таким образом, борьба с необоснованным назначением антибиотиков и антибиотикорезистентностью, которую ребенок буквально впитывает с молоком матери с первых дней жизни, – наша первоочередная задача.

Однако педиатрам вряд ли под силу добиться снижения частоты назначения антибиотика при мастите у матери, поскольку вопрос о назначении препарата, как правило, решает не детский врач. В то же время для нас это очень важно, поскольку антибиотик, назначенный матери в период грудного вскармливания, однозначно приносит вред младенцу.

ПРОФИЛАКТИКА ЛАКТОСТАЗА – КОНТРОЛЬ ПЕДИАТРА И ПРОБИОТИКИ

Эффективное опорожнение груди – основная профилактическая мера для развития лактостаза как основного предшественника мастита [19]. На педиатрическом участке при осуществлении патронажей участковой медсестрой и педиатром необходимо не только призывать матерей, особенно первородящих, к необходимости грудного вскармливания, но и консультировать по вопросам правильной техники кормления и/или использования молокоотсосов (по показаниям) [12]. Подробно опрашивать кормящих матерей по вопросам возникновения болей в молочной железе, объясняя, что появление боли может быть предвестником лактостаза и/или мастита. Кроме того, педиатры

⁴ Десять проблем здравоохранения, над которыми ВОЗ будет работать в 2019 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

⁵ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (утв. Президентом Российского общества акушеров-гинекологов). Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.

⁶ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190. Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.

● **Рисунок 1.** Глобальное потребление антимикробных препаратов в животноводстве в миллиграммах на 10 км² (одна точка на карте соответствует 10 км²) (сверху). Среднее от стандартных отклонений оценок (в миллиграммах) на каждую единицу популяции (PCU – population correction unit) (снизу) [15]

● **Figure 1.** Global consumption of antimicrobials in food animal production in milligrams per 10 km² (one point on the map represents 10 km²) (above). The mean of estimate standard error (in milligrams) per PCU (population correction unit) (below) [15]

должны консультировать женщин о необходимости соблюдения необходимой диеты, способствующей правильной выработке полноценного молока. Следующей гипотетически эффективной мерой профилактики лактационного мастита является иммунизация кормящих женщин против *Staphylococcus aureus*, основного виновника инфекционного процесса в молочной железе. Однако пока такая мера работает только в ветеринарии для молочных коров. Создание вакцины для человека представляет трудности из-за множественных факторов вирулентности и сложных антигенных характеристик возбудителя [20]. С другой стороны, возвращаясь к вопросу микробиоты ГМ, лактостаз и мастит также рассматривают как результат дисбиоза микробиоты ГМ, снижения ее α -разнообразия и относительной распространенности рода *Staphylococcus* [21, 22]. На сегодняшний день подающим большие надежды препаратом, заявившим о способности восстанавливать баланс молочной микробиоты, является монокомпонентный пробиотик на основе *L. fermentum* CECT5716 (Лактанза), разработка которого стала результатом многочисленных исследований, заслуживающих доверия, некоторые из которых приведены в таблице.

Лактобактерии – первые молочнокислые бактерии, идентифицируемые в ГМ по материалам, полученным Martin и др. в 2003 г. [23]. Поиск наиболее подходящего штамма на роль защитника с учетом свойств безопасности, выживаемости в ЖКТ, тропности к тканям молочной железы, отсутствия генов антибиотикорезистентности и нежелательных лекарственных реакций заняло более 10 лет [24]. В 2008 г. Jiménez и др. показали эффективность *L. salivarius* CECT5713 и *L. gasseri* CECT5714, по сравнению с плацебо, в борьбе со *Staphylococcus aureus* [25]. В 2010 г. Arroyo, R. и др. уже на большей выборке ($n = 352$) заявили об эффективности пробиотиков *L. fermentum* CECT5716 и *L. salivarius* CECT5713 по сравнению с антибиотиками [26]. В 2017-м José A. Hurtado и др. в РКИ с участием уже 625 женщин показали снижение частоты мастита на 51% в группе, получавшей пробиотик *Lactobacillus fermentum* CECT5716 [27]. Поэтому разработанный компанией Biosearch S.A. (Гранада, Испания) БАД на основе *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (Лактанза) – единственный наиболее перспективный естественный бактериальный защитник, получивший статус пробиотика, в качестве профилактики лактационного мастита.

- **Таблица.** Основные исследования, посвященные пробиотикам ГМ и профилактике мастита и лактостаза у кормящих женщин
- **Table.** Main studies on BM probiotics and prevention of mastitis and lactostasis in breastfeeding women

Исследование	Основные результаты
Martín R. и др., 2003 [23]	ГМ является источником пробиотических молочнокислых бактерий, которые назвали <i>Lactobacillus gasseri</i>
Heikkilä M.P. и др., 2003 [28]	Изолированные из ГМ <i>Enterococcal</i> , <i>Strep. salivarius</i> , <i>Staph. epidermidis</i> , <i>Lact. rhamnosus</i> , <i>Lact. crispatus</i> обладают ингибирующей активностью против <i>Staph. aureus</i>
Jimenez E. и др., 2008 [25]	<i>L. salivarius</i> CECT5713 и <i>L. gasseri</i> CECT5714 эффективны при лечении лактационного мастита по сравнению с плацебо
Arroyo R. и др., 2010 [26]	<i>L. fermentum</i> CECT5716 и <i>L. salivarius</i> CECT5713 эффективны при лечении лактационного мастита по сравнению с антибиотиками
Gil-Campos M. и др., 2012 [29]	Lc40 (<i>L. fermentum</i> CECT5716) снижает частоту инфекций ЖКТ у детей в возрасте до 6 месяцев
Maldonado-Lobón J.A. и др., 2015 [30]	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 снижает <i>Staphylococcus</i> в ГМ
Leónides Fernández и др., 2016 [31]	Пероральное введение <i>L. salivarius</i> PS2 во время беременности, по-видимому, является эффективным методом профилактики инфекционного мастита
Kang M.S. и др. [32]	<i>Lactobacillus salivarius</i> и <i>Lactobacillus fermentum</i> вырабатывают мурамидазу (лизозим), обладающую антимикробной активностью против <i>Staphylococcus aureus</i>
Hurtado J.A. и др., 2017 [27]	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 эффективен для профилактики инфекционного мастита

В зависимости от текущего состояния воспалительной реакции, CECT5716 либо стимулирует фагоцитоз, а также приводит к повышению противовоспалительных цитокинов, что наблюдается в экспериментах с отсутствием инфекционного процесса, либо стимулирует фагоцитоз, противовоспалительные цитокины, а также дополнительно снижает провоспалительные цитокины, тем самым останавливая опасный избыточный воспалительный процесс, а вместе с ним и негативную симпто-

матику. При этом поддерживая процесс фагоцитоза, CECT5716 предупреждает рецидивирование и резистентность инфекции, поддерживая тем самым местный антимикробный ответ организма [33].

Педиатры должны обращать внимание кормящих матерей на свойства данного пробиотика и рекомендовать Лактанзу в качестве профилактики лактостаза, особенно в группах риска (рис. 2).

ВЫВОД

Таким образом, качественный состав ГМ, в т. ч. его микробиом, в настоящее время находится под пристальным вниманием ученых. Влияние некоторых внешних факторов (качество продуктов питания, диета матери, способ родоразрешения, антибиотикотерапия) становится очевидным. Борьба с антибиотикорезистентностью провозглашена ВОЗ одной из 10 важных миссий современности. Педиатр оказывается на передовой в этой схватке, ведь именно для детского населения эта проблема наиболее опасна и актуальна. Кроме осознанного назначения антибиотиков ребенку только по абсолютным показаниям и вакцинации как профилактики жизнеугрожающих и/или инвалидизирующих инфекционных заболеваний, в арсенале педиатра появились пробиотики. Они активно используются для лечения острых кишечных инфекций у детей (лакто- и бифидосодержащие препараты), а с недавнего времени и для снижения риска воспаления молочной железы в период лактации у женщин. Поддержка и развитие изучения пробиотических возможностей представителей здоровой микробиоты являются, на наш взгляд, перспективной и важной инвестицией общественного здравоохранения для будущих поколений.

- **Рисунок 2.** Профилактическое назначение пробиотика на основе *Lactobacillus fermentum* CECT5716
- **Figure 2.** Prophylactic prescription of *Lactobacillus fermentum* CECT5716-based probiotic

Поступила / Received 27.09.2019
Отрецензирована / Review 15.10.2019
Принята в печать / Accepted 18.10.2019

Список литературы / References

- Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
- Pajewska-Szmyt M., Sinkiewicz-Darol E., Gadzała-Kopciuch R. The impact of environmental pollution on the quality of mother's milk. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(8):7405–7427. doi:10.1007/s11356-019-04141-1.
- Apaydin K., Ermis B., Arasli M., Tekin I., Ankarali H. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice. *Pediatr Int*. 2012;54(6):801–805. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03680.x.
- Collado M.C., Santaella M., Mira-Pascual L., Martínez-Arias E., Khodayar-Pardo P., Ros G., Martínez-Costa C. Longitudinal Study of Cytokine Expression, Lipid Profile and Neuronal Growth Factors in Human Breast Milk from Term and Preterm Deliveries. *Nutrients*. 2015;7(10):8577–8591. doi: 10.3390/nu7105415.
- Khodayar-Pardo P., Mira-Pascual L., Collado M.C., Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J. Perinatol*. 2014;34(5):599–605. doi: 10.1038/jp.2014.47.
- Cabrera-Rubio R., Mira-Pascual L., Mira A., Collado M.C. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *J. Dev. Orig. Health Dis*. 2016;7(1):54–60. doi:10.1017/S2040174415001397.
- Boix-Amorós A., Collado M.C., Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016;7(7):492. doi: 10.3389/fmicb.2016.00492.
- Gyte G.M., Dou L., Vazquez J.C. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd008726. doi: 10.1002/14651858.CD008726.pub2.
- Hermansson H., Kumar H., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E., Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr*. 2019;6(4). doi: 10.3389/fnut.2019.00004.
- Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):1355–60. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.003.
- Olesen C., Steffensen F.H., Nielsen G.L., de Jong-van den Berg L., Olsen J., Sørensen H.T. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(1):139–144. doi: 10.1007/s002280050608.
- Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В., Санникова Т.Н. Мастит и/или лактостаз? Как отличить? Чем помочь? Как лечить? *Медицинский совет*. 2019;11(1):10–15. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-10-15.
- Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Sannikova T.N. Mastitis and/or plugged ducts? How to differentiate, help and treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;11(1):10–15. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-10-15.
- Angelopoulou A., Field D., Ryan C.A. et al. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol*. 2018;207(2):83–94. doi: 10.1007/s00430-017-0532-z.
- van Watum J.J., Leferink T.M., Wilffert B., Ter Horst P.G.J. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):5–17. doi: 10.1111/bcpt.13098.
- Thomas P., Van Boeckel, Brower Ch., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(5):5649–5654. doi: 10.1073/pnas.1503141112.
- Dinleyici M., Yildirim G.K., Aydemir O., Kaya T.B., Bildirici Y., Carman K.B. Human milk antibiotic residue levels and their relationship with delivery mode, maternal antibiotic use and maternal dietary habits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(19):6560–6566. doi: 10.26355/eur-rev_201810_16072.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство*. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1080 с. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E. (Ed.). *Obstetrics: national guidelines*. 2nd ed. updated and revised. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.1080 p.
- Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra Ch., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J., Rautava S., Isolauri E., Salminen S., Kumar H., Satokari R., Virta M. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nature Communications*. 2018;9(3891). doi: 10.1038/s41467-018-06393-w.
- Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(2):CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3.
- Barie P.S., Narayan M., Sawyer R.G. Immunization Against *Staphylococcus aureus* Infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(8):750–756. doi: 10.1089/sur.2018.263.
- Delgado S., Arroyo R., Jiménez E., Marin M.L., Del Campo R., Fernandez L., Rodriguez J.M. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiology*. 2009;9(82). doi: 10.1186/1471-2180-9-82.
- Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea C.A., Dempsey E.M., O'Toole P.W., Ross R.P., Ryan C.A., Campion C. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep*. 2017;7(7):40597. doi:10.1038/srep40597.
- Martín R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marin M.L., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(7):754–758.
- Fernández L., Arro L.R., Espinosa I., Marin M.L., Jiménez E., Rodríguez J.M. Probiotics for human lactational mastitis. *Beneficial Microbes*. 2014;5(2):169–183. doi: 10.3920/BM2013.0036.
- Jimenez E., Delgado S., Maldonado A., Arroyo R., Albuja M., Garcia N., Jarod M., Fernandez L., Gomez A., Rodriguez J.M. *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiology*. 2008;8(143). doi: 10.1186/1471-2180-8-143.
- Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jimenez E., Fernandez L., Rodriguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(15):1551–1558. doi: 10.1086/652763.
- Hurtado J.A., Maldonado-Lobón J.A., Díaz-Ropero M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante J.L., Affumicato L., Couce M.L., Garrido J.M., Olivares M., Fonollá E. Oral Administration to Nursing Women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2017;12(4):202–209. doi: 10.1089/bfm.2016.0173.
- Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*. 2003;95(3):471–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911694>.
- Gil-Campos M. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacological Research*. 2012;65(5):231–238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016.
- Maldonado-Lobón J.A., Díaz-López M.A., Carputo R., Duarte P., Díaz-Ropero M.P., Valero A.D., Sañudo A., Sempere L., Ruiz-López M.D., Bañuelos Ó., Fonollá J., Olivares Martín M. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 Reduces *Staphylococcus* Load in the Breastmilk of Lactating Mothers Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2015;10(9):425–32. doi: 10.1089/bfm.2015.0070.
- Fernández L., Cárdenas N., Arroyo R., Manzano S., Jiménez E., Martín V., Rodríguez J.M. Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 During Late Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(5):568–573. doi.org/10.1093/cid/civ974.
- Kang M.S., Lim H.S., Oh J.S., Lim Y.J., Wuertz-Kozak K., Harro J.M., Shirliff M.E., Achermann Y. Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis*. 2017;75(2). doi: 10.1093/femspd/ftx009.
- Díaz-Ropero M.P., Martín R., Sierra S., Lara-Villoslada F., Rodríguez J.M., Xaus J., Olivares M. Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *Journal of Applied Microbiology*. 2007;102(2). doi:10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Information about the author:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of Russia, Head of Speranskiy Chair for Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module, Г.Н. Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, Paediatrician, Post-Graduate Student of Speranskiy Chair for Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Speranskiy Chair for Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru