

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье описаны этапы формирования нормальной микрофлоры кишечника ребенка, дано определение понятию «дисбактериоз», представлена структура и классификация препаратов пробиотиков, указаны показания для их применения при кишечной и некишечной патологии у детей.

Ключевые слова: микрофлора, дисбактериоз (дисбиоз), инфекции, пробиотики, лактобактерии, бифидумбактерии, дети.

G. G. Maksimenya

THE CHOICE OF PROBIOTIC PREPARATIONS FOR PREVENTION AND TREATMENT IN PEDIATRIC PRACTICE

The article deals with the stages of childrens normal intestinal microflora formation, defines the notion «disbacteriosis», introduces the structure and classification of probiotic preparations, the indications for their application in case of intestinal and non-intestinal pathology in children.

Key words: microflora, disbacteriosis (disbiosis), infections, probiotics, lactobacteriae, bifidobacteriae, children.

Микрофлора кишечника человека играет значительную роль в нормализации газообмена, в обеспечении обновления клеток слизистой оболочки, в синтезе витаминов, в ак-

тивации кишечных ферментов. Участвуя в переваривании пищи, она выводит из организма токсины, стимулирует работу лимфоидных клеток, защищающих организм от инфекций, поддерживает

Клинический обзор

иммунитет и т.д. Микрофлора каждого человека уникальна, при этом ее состав зависит от возраста, времени года, характера питания, состояния здоровья.

По данным литературы, уже во второй половине беременности у плода начинается формирование его микрофлоры кишечника при помощи феномена транслокации. Состояние микрофлоры кишечника и влагалища будущей мамы перед родами играет ведущую роль в динамике становления микрофлоры кишечника новорожденного. После родов кишечник малыша продолжает заселяться микробами от матери, персонала и внешней среды. Если ребенок впервые полчасика после рождения прикладывается к груди и далее находится на естественном вскармливании, то у него формируется нормальная микрофлора кишечника. Женское молоко содержит вещества – пребиотики, способствующие заселению кишечника ребенка определенными видами нормофлоры, со стабильными характеристиками для роста бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*). Иммунные факторы в молоке матери (в т.ч. и в молозиве): лактоферрин, лизоцим, секреторный IgA, лимфоциты, макрофаги, бифидус-фактор, бета-лактоза блокируют колонизацию условно-патогенными микроорганизмами. У детей, находящаяся на искусственных смесях, микрофлора более разнообразна по составу: из бифидобактерий – больше *B. longum*, лактобактерии в большем количестве, клостридии могут превышать допустимые показатели, появляются бактериоиды и вейлонеллы. В этот период на фоне изменения состава питания могут появляться различные диспептические расстройства.

Выделяют следующие фазы формирования микрофлоры: **условно-асептическая** – в течение 10-20 часов после родов. Заселение происходит микрофлорой кишечника и влагалища беременной – в основном это кислотофильные лактобактерии. В ротовой полости новорожденного выявляют бактерии рода *Lactobacillus* и *Streptococcus salivarius*. Первые 4 дня после родов происходит **первичная микробная колонизация** пищеварительного тракта. В толстом кишечнике обнаруживают энтеробактерии (кишечную палочку 107 КОЕ/г), лактобактерии (108 КОЕ/г), стафилококки, стрептококки (106 КОЕ/г), затем к 7-му дню бифидобактерии (108 КОЕ/г) и бактериоиды. Вторая **фаза стабилизации** заканчивается к 20-му дню жизни новорожденного, когда в микрофлоре кишечника преобладает бифидо-лактофлора. В этот период могут определяться в больших количествах клостридии, бактериоиды, анаэробные кокки.

Становление нормального состава микрофлоры кишечника продолжается в первое полугодие жизни малыша. В этот период жизни ребенка даже незначительное неблагополучие в состоянии здоровья, в работе желудочно-кишечного тракта способны вызвать тяжелые, трудновосстанавливаемые нарушения микрофлоры кишечника. Простудные заболевания и прием антибиотиков ухудшают усвоение питательных веществ и работу кишечника, нарушают соотношение полезных и враждебных бактерий в сторону агрессии последних.

Расширение рациона питания в первый год жизни ребенка, добавление твердой пищи приводит к исчезновению преобладания бифидобактерий у детей, получающих грудное молоко. К 12 месяцам состав микрофлоры в толстом кишечнике детей, находящихся на грудном или на искусственном вскармливании по составу приближается к микрофлоре взрослого человека.

Основные причинные факторы нарушения соотношения микрофлоры, с количественным и качественным преобладанием патогенной флоры и развитием дисбактериоза кишечника: применение антибиотиков широкого спектра действия, грубые нарушения вскармливания (прикладывание новорожденного позднее 2-х часов после родов к груди матери, ранний перевод на искусственное вскармливание), острые и хронические желудочно-кишечные заболевания инфекционной и неинфекционной природы, не санитованные очаги хронической инфекции и частые простудные и вирусные заболевания, экологические факторы (промышленные яды, тяжелые металлы, пестициды, радиация).

Дисбиоз кишечника имеет различную клиническую картину, причем выраженность симптомов не всегда соответствует степени дисбиотических нарушений. Бывает, что при значительных

нарушениях состава микрофлоры клинические проявления отсутствуют, но они сразу появляются при снижении иммунитета, нарушении защитных свойств слизистой кишечника (после использования антибиотиков или отравлений). А при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта небольшие отклонения микрофлоры от нормы могут сопровождаться значительными клиническими проявлениями: нарушением процессов пищеварения, диспепсией – снижение аппетита, метеоризм, отрыжка, аэрофагия, неприятный запах изо рта, вздутие, урчание, боли в животе, изменение частоты и характера стула (запоры, поносы и их чередование). Вторичные внекишечные проявления дисбактериоза, связанные с нарушением обмена веществ, иммунитета, гиповитаминозами могут быть следующими: заеды, глоссит, стоматит, сухость слизистых, фурункулёз, зуд кожи, слизистых, шелушение, высыпания на коже, слабость, беспокойство, раздражительность, нарушение сна. Если дисбактериоз у малыша тяжелый, возможно возникновение такого явления, как мальабсорбция. Понос может смениться на упорные запоры. Это связано со снижением в кишечнике малыша в значительной степени количества бифидобактерий, отвечающих за правильную перистальтику кишечника и необходимых для нормального стула ребенка.

Дисбактериоз – это дисбаланс микрофлоры кишечника, при котором полезная флора подавлена или погибает и ее место занимает условно-патогенная: грибки, стафилококки, стрептококки и др. В первую очередь от этого страдает иммунитет. Без здоровой микрофлоры организм не усваивает железо, кальций, витамины группы В, витамин D и K, не может полностью переварить углеводы и белки, а, значит, даже при полноценном питании не получает все необходимые для развития вещества. У очень ослабленных детей патогенные бактерии и грибки из толстого кишечника могут распространиться в тонкий кишечник, заселить мочевыводящие пути, попасть через кровь в другие органы, вызывая их воспаление: гнойный отит, молочницу, ангину, воспаление легких.

Варианты течения дисбактериоза у детей могут быть разделены:

- по преобладанию выделенных условно-патогенных микробов: стафилококковый, протейный, кандидозный, ассоциированный;
- по стадии компенсации дисбактериоза – латентная, субкомпенсированная и декомпенсированная;
- по клинической форме: субклиническая, местная и распространенная.

Так, стафилококковый дисбактериоз у детей до 3-х месяцев часто протекает по типу энтероколита. Стул жидкий, может быть с примесью крови, с умеренно выраженным интоксикационным синдромом, но при этом с затяжным течением. Если присоединяется острая кишечная инфекция и назначаются антибиотики, наступает ухудшение клинических проявлений заболевания, может быть даже неблагоприятное течение.

Кандидозный дисбактериоз (чаще *Candida albicans*, в титрах выше 104 КОЕ/г) проявляется бродной диспепсией, непостоянными болями в кишечнике, метеоризмом. Данные клинические симптомы могут встречаться у детей всех возрастных групп.

Дисбактериоз кишечника напрямую связан с аллергией. У 77-100% детей больных крапивницей, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой выявляется дисбактериоз кишечника. Наиболее часто, при этом определяют дефицит лакто- и бифидобактерий, избыточный рост золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*. К этим микроорганизмам вырабатываются специфические иммуноглобулины класса «Е», развивается повышенная чувствительность. Назначение пробиотиков с лактобациллами новорожденным приводит к снижению частоты атопического дерматита в два раза, по сравнению с не получавшими лактобактерий детьми. *Lactobacillus rhamnosus* усиливает синтез факторов, препятствующих развитию атопии и аллергии у больных с атопическим дерматитом и аллергией к коровьему молоку.

В качестве профилактических мер в отношении развития дисбактериоза у детей можно рекомендовать уже на стадии беременности женщине следующее: отказаться от лечения антибиотиками и правильно питаться, излечение ее от хронических

заболеваний во рту, носоглотке, в мочеполовой и пищеварительных системах, ранее прикладывание ребенка к груди сразу после родов и длительное грудное кормление (не менее года), постепенное отлучение малыша от груди, нечастая смена смесей, правильное введение прикорма, закаливание ребенка. Профилактическое назначение пробиотиков беременным и новорожденным из групп риска также будут играть большое значение для предупреждения дисбактериоза.

Для детей старшего возраста рекомендовано сбалансированное питание с включением в меню каш, овощей, фруктов, ржаного и отрубеного хлеба, молочнокислых продуктов и исключение из него консервов, газированных напитков, солений, моченых, а также жирного и жареного.

Первое место в диагностике дисбактериоза у детей занимает бактериологический посев кала. Это исследование дает возможность получить информацию о микробах, проживающих в кишечнике ребенка, их активности, количестве, соотношениях. Анализ кала на дисбактериоз у детей требует стандартной подготовки. Кал нужно брать после самопроизвольной дефекации ребенка, без применения клизмы. Перед анализом не рекомендовано принимать антибиотики или препараты, влияющие на моторику кишечника и пищеварение в целом. Желательно, чтоб посев кала производился как можно быстрее. Если выполнить данное условие невозможно, то посев кала на питательные среды проводят не позднее 3-х часов после получения материала.

Результат анализа кала на дисбактериоз содержит следующие показатели микрофлоры: бифидобактерии, лактобактерии, патогенные энтеробактерии, кишечная палочка, кокковые формы в общей сумме микробов, золотистый стафилококк, гемолизующая кишечная палочка, лактозонегативные энтеробактерии, клебсиелла, протей, энтеробактерии, цитробактеры, грибок рода *Candida*, клостридии.

В анализе кала на дисбактериоз у детей преваляировать должны бифидобактерии, количество которых в кишечнике 95-99%. В бланке анализа кала на дисбактериоз указывают количество бифидобактерий, их должно быть **не менее 107-109 КОЕ** (колониеобразующих единиц). Выраженное уменьшение количества бифидобактерий свидетельствует о выраженном дисбактериозе. Второе место в результате анализа кала на дисбактериоз у детей занимают лактобактерии. Данные микробы синтезируют молочную кислоту, являющуюся важной составляющей работы пищеварительного тракта. Молочнокислые бактерии обеспечивают защиту от аллергии, прочих патогенных микробов, способствует нормальной дефекации. В бланке анализа кала на дисбактериоз у детей количество лактобактерий должно быть **не менее 106-107 КОЕ**. Все прочие показатели в бланке результатов анализа кала на дисбактериоз не должны быть выявлены вообще либо присутствовать в небольших количествах.

Лечение дисбактериоза у детей.

Лечение дисбактериоза у ребенка обязательно должно проводиться при участии и под контролем педиатра, гастроэнтеролога, желательнее аллерголога-иммунолога и дерматолога с применением новых, достоверно эффективных пробиотиков и пребиотиков, до полного восстановления нормального состава микрофлоры кишечника. В лечении дисбактериоза кишечника существуют следующие направления: устранение причины, вызвавшей дисбактериоз, подавление роста того или иного микроорганизма (в зависимости от данных обследования на дисбактериоз) при помощи бактериофагов, лечение дисбактериоза путём заселения кишечника нормальной микрофлорой при помощи пробиотиков, стимуляция роста нормальной микрофлоры кишечника.

В лечении дисбактериоза, в первую очередь, необходимо устранить факторы, его вызвавшие. После устранения причины микрофлора начнет восстанавливаться, и особенно активно, если в диету будут включены продукты, богатые растительными волокнами и кисломолочные продукты.

Функцию **пребиотиков** выполняют самоэлиминирующиеся, бациллярные сахаромитцосодержащие препараты: Хилак, Нормазе, Лактувит, Лактулоза, Дуфалак, Субалини др.

Пробиотики могут быть пищевыми продуктами, пищевы-

ми добавками и лекарствами. В отношении пищевых добавок и пищевых продуктов-пробиотиков не существует строгих норм и правил производства, которые должен выполнять производитель. В США пробиотики находятся за пределами компетенции Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Наиболее полезные из них – ацидофилюс (на основе козьего молока или на основе морковного сока), биобактон (обладает высокими антибиотическими и кислотообразующими свойствами), бебилайф, мальтидофилюс, примадофилюс, пробионик, флорадофилюс и др.

Характеристики препаратов пробиотиков (зубиотиков)

Наиболее современное определение пробиотиков (зубиотиков) было дано рабочей группой ВОЗ в 2002 г: **Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина.

Современный пробиотик должен иметь:

-живые бактерии штаммов: *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium bifidum*, *longum*, *infantis*, *Enterococcus faecium*;

-сочетание симбиотных микробов;

-антибиотикостойчивость;

-кислотоустойчивость.

Выживаемость бактерий зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Жизнеспособность микрофлоры как в жидких, так и в простых сухих формах препаратов может быть утрачена ранее официального срока. Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуются особые условия хранения, например, температура. Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную флору. Доказано, что лишь небольшое число штаммов лактобактерий (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei*Shirota) и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным Bezkovalina A. (2001) [17], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. Так, согласно Kailasapathy K. [20], многие штаммы, например, лактобацилл из кисломолочных продуктов либо не достигают кишечника, либо выживают в нем только несколько дней. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков. Исключение составляют дети первого года жизни, которые из-за недостаточной выработки соляной кислоты в желудке могут получать пробиотики в незащищенном виде, но лучше во время еды, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность микрофлоры.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например, *L. fermentum* и *L. lactis* почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны бактерий, которое возникает в ответ на воздействие желчных кислот.

Важнейшую роль в деятельности кишечника играют, прежде всего, бифидобактерии и лактобактерии. В случае возникновения дисбактериоза они исчезают в первую очередь. Поэтому при лечении чрезвычайно важно использование препаратов на основе этих анаэробных бактерий. Пробиотики, в состав которых входят симбиотные штаммы бактерий, аэробы и анаэробы, вероятно, могут оказывать более многоплановое и мощное иммуномодулирующее действие, чем монокомпонентные препараты [18].

Много требований предъявляется и к упаковке этих препаратов. Например, некоторые виды микроорганизмов легко повреждаются в результате воздушной сушки. Использование при упаковке и хранении слишком высоких или слишком низких температур также может резко снизить их качество.

Пробиотики делятся на две группы — жидкие и сухие. **Сухие пробиотики** — это лиофилизированные (высушенные) микроорганизмы, которые могут находиться в порошке, капсулах, таблетках. Связующим веществом для возможности производства капсул или таблеток может служить, например, желатин. После употребления сухого пробиотика необходимо от 1 до

Клинический обзор

4 часов для выхода бактерий из анабиоза (спящего состояния), после чего препарат начинает проявлять своё действие (адгезию, антагонизм и т. д.). **Жидкие пробиотики** – это первоначальная, не подвергшаяся лиофилизации (сушке) форма пробиотиков. Жидкие пробиотики состоят из:

– бактерий или других микроорганизмов, находящихся в физиологически активном состоянии, и при попадании в организм действуют немедленно;

– специальной питательной среды (питательная среда служит источником питания физиологически активных бактерий, которые находятся во флаконе);

– тех или иных дополнительно введённых ингредиентов, усиливающих эффективность препарата (дополнительные ингредиенты – водорастворимые витамины, микро- и макроэлементы, аминокислоты и т. д.);

– метаболитов. Микроорганизмы, находясь в физиологически активном состоянии, поедают специальную среду во флаконе, в результате чего, функционируя, выделяют метаболиты, необходимые организму.

Жидкая форма позволяет одновременно применять пробиотик на все слизистые и кожу (вагинально, перорально, закапывать в нос, полоскать ротовую полость и глотку, ректально, наносить на кожу и на волосистую часть головы, закапывать в уши). Препараты могут быть монокомпонентными и комбинированными.

Пробиотики и антибиотики

При лечении антибиотиками и другими противомикробными препаратами, вызывающими дисбактериоз кишечника, рациональным считается назначение пробиотиков после курса антибактериальной химиотерапии. Это связано с общераспространённым понятием об ослаблении эффекта пробиотического препарата под действием антибиотика. Тем не менее, чувствительность штаммов бактерий нормофлоры, входящих в пробиотики, неодинакова. Все лактобациллы и бифидобактерии фактически не чувствительны к антибиотикам – аминогликозидам и к большинству фторхинолонов. Лактобациллы, содержащиеся в лактобактерине, не чувствительны к метронидазолу, пенициллину, цефалоспорином, слабо чувствительны к макролидам и ванкомицину. Лактобациллы, содержащиеся в **Линексе**, устойчивы к линкомицину. В **Линексе** и **Бифидорме** также содержатся энтерококки, обладающие более высокой резистентностью к антибиотикам, чем лактобациллы и, тем более, бифидобактерии. С другой стороны, бифидобактерии из препаратов **Бифидумбактерина форте** и **Пробиофора** защищены от антибиотика своей формой, к сорбированному в несколько слоев бифидобактериям антибиотику сложнее проникнуть. Нечувствительны к антибиотикам штаммы грибов из препарата **Энтерол** (за исключение противогрибковых препаратов). На **Хилак-форте**, как и любые другие пребиотики, не содержащие живых бактерий, антибиотики не оказывают влияния.

Выделяют 4 поколения пробиотиков. Первое поколение – **монокомпонентные пробиотики**: бифидумбактерин сухой, лактобактерин, колибактерин, биобактон. Второе поколение – **пробиотики из непатогенных бацилл и дрожжей** (самоэлиминирующие): бактисубтил, флоривин, споробактерин, бактиспорин, биоспорин, энтерол. Третье поколение – **комбинированные пробиотики**: ацилакт, аципол, линекс, бифидорм, бификол, бифилиз, бифидумбактерин в порошке. Четвертое поколение – иммобилизованные на сорбенте пробиотики: бифидумбактерин форте, пробиофор.

ПРЕПАРАТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КИШЕЧНЫЙ БИОЦЕНОЗ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Белорусские производители предлагают для лечения следующие препараты пробиотиков: лиофилизат молочнокислых бактерий «Лактобациллин» производитель – Белмедпрепараты, «Бактолакт» порошок лиофилизированный молочнокислых бактерий для приготовления суспензии для приема внутрь (Белмедпрепараты), фирма «Диалек» производит лиофилизированную культуру и сухой порошок молочнокислых бактерий «Диалакт». Лактобациллин детям используется по особым показаниям.

Для лечения у детей пробиотики показаны очень широко:

лечение дисбактериоза при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, панкреатите, холецистите, гепатите и других заболеваниях пищеварительной системы, аллергических заболеваниях, при или после назначения противомикробных, стероидных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, при острых кишечных инфекциях (шигеллез, сальмонеллез, стафилококковый энтероколит, ротавирусная инфекция и др.), пищевой токсикоинфекции, синдроме мальадсорбции, при хронических запорах или диарее на фоне длительной антибактериальной терапии, для коррекции микробиоценоза перед и после операций на кишечнике, печени, поджелудочной железе. Местные формы препаратов в виде суппозитория и растворов детям могут применяться для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Считается обоснованным использование данных лекарственных средств детям с аллергической патологией.

Осторожности требует применение пробиотиков (порошок для приема внутрь) при наличии у детей в анамнезе «Лактазной» недостаточности или лактазии. Необходимо помнить, что у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями пробиотические штаммы лактобацилл могут вызвать бактериемию [6].

При применении препаратов по показаниям в рекомендованных дозах побочных действий они не вызывают. Возможно появление повышенной чувствительности к отдельным компонентам препаратов. Дозы и длительность их применения определяются степенью тяжести заболевания.

Характеристики основных препаратов пробиотиков для детей

Культуры бацилл штамма IP 5A32 [3,8] (Таблица 4)

Бактисубтил – содержит споры бактерий культуры IP 5832.

Споры бактерий находятся в **капсуле** и поэтому устойчивы к действию желудочного сока. Их прорастание в вегетативные формы бактерий происходит в кишечнике. Проросшие формы высвобождают энзимы, которые расщепляют углеводы, жиры, белки. В результате этого образуется кислая среда, препятствующая процессам гниения. Препарат способствует восстановлению синтеза витаминов группы «В» и витамину «Р» в кишечнике. **Может совместно быть назначенным с антибактериальными препаратами.**

Флоривин-Бс также выпускается в капсуле. Она содержит чистую сухую бациллу штамма IP 5832 с вегетативными спорами. Вещества, выделяемые спорами, вызывают лизис клеточных стенок протей, кишечной палочки и патогенного стафилококка. После прекращения приема бактерия не остается в кишечнике в виде сапрофита, а выделяется во внешнюю среду (процесс выделения продолжается около 48 ч). Капсулы перед приемом открывают и содержимое смешивают с небольшим количеством подслащенной воды, сока или молока. Не следует давать детям **до 3 лет** неоткрытые капсулы.

Препараты, содержащие лактобактерии [3,8] (Таблица 1)

Лактобактерин сухой – сухое вещество для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения в ампулах и флаконах по 3–5 доз **лиофилизата** живых лактобактерий. Кроме перорального применения препарат может быть использован местно для лечения вагинитов у детей.

Бактолакт (завод Белмедпрепараты) – **лиофилизированная культура** живых клеток молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus*). **Сухой порошок** содержит не менее 108 живых клеток лактобацилл в одной дозе. **В отличие от многих эубиотиков бактолакт можно применять у пациентов на фоне продолжающейся антибиотикотерапии.** Препарат эффективен в качестве профилактического средства при раннем переводе детей грудного возраста на искусственное вскармливание или вскармливание донорским молоком.

Новорожденным детям назначают по 1-2 дозы бактолакта на прием 3 раза в день. Детям первого полугодия жизни препарат назначают по 3 дозы на прием 3 раза в день. Детям второго полугодия жизни – по 5 доз на прием 3 раза в день. Детям старше одного года – по 5-10 доз на прием 3 раза в день. Длительность курса лечения препаратом – от 10 дней до 1,5 месяцев.

Бактолакт можно применять вместе с другими лекарственными препаратами, но избегать употребления пищевых продуктов, обладающих фитонцидной активностью (чеснок, лук). Используемый штамм для создания препарата **резистентен к воздействию оксациллина, хлорамфеникола, слабочувствителен к цефлору, норфлоксацину, полимиксину.**

БиоГая (биодобавка) – живые активные *Lactobacillus reuteri*

Таблица 1. Монокомпонентные препараты пробиотиков, содержащие лактобактерии [3,8]

Название	Состав	Форма выпуска	Фирма\ Возраст
Ацилакт	<i>Lactobacillus acidophilus</i> -3штамма	Флакон 5 доз, суппозитории вагинальные	«Фермент», Россия; с 1 года жизни
Аципол	<i>Lactobacillus acidophilus</i> -4 штамма	таблетка, капсула по 5 доз	«Лекко», с 3 лет жизни
Вагилак	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> и <i>Lactobacillus reuteri</i>	Капсулы 5 доз	«Jadran» Хорватия, с 10 летнего возраста
Гастрофарм	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> штамм 51	Таблетки	«Биовет» Болгария, детям с 3 лет
Лактобактерин	<i>Lactobacillus plantarum</i> 8RA3 или <i>Lactobacillus fermentum</i> OT4C	ампула, флакон 3-5 доз, таблетка, свечи вагинальные по 1 дозе.	«Микроген», Россия, таблетки с рождения
Бактолакт	<i>Lactobacillus acidophilus</i> шт. 95\25	Флакон 5 доз, сухой порошок	Белмедпрепараты, Беларусь. С рождения
Диалакт	<i>Lactobacillus</i> 5.108 КОЕ	Лиофилизированная культура, сухой порошок, 1 флакон 5 доз	«Диалаек» Беларусь. С рождения.
БиоГая биодобавка	<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis	Капли во флаконе	Швеция, с рождения

Таблица 2. Монокомпонентные препараты пробиотиков, содержащие бифидумбактерии [3,8]

Название	Состав	Форма выпуска	Фирма\ Возраст
Бифидумбактерин бифидумбактерин-форте	<i>Bifidobacterium bifidum</i> 1.5x10 ⁷ кое/г	Порошок для приготовления раствора, суппозитории	«Партнер», Россия с 6 месяцев
Пробиофор	<i>Bifidobacterium bifidum</i> 1.5x 10 ⁸ кое/г	Порошок для приготовления раствора	«Партнер», Россия, с 3 лет

Таблица 3. Монокомпонентные препараты пробиотиков, содержащие кишечные палочки [3,8]

Название	Состав	Форма выпуска	Фирма\ Возраст
Биофлор	<i>Escherichia coli</i> M17	Флакон с суспензией	Медицинский центр, Израиль, применяется у детей с 6 месяцев
Колибактерин	<i>Escherichia coli</i> M17	Флакон по 5 доз для приготовления раствора или суспензии	Детям с 6 месяцев по показаниям

Protectis в форме **капель во флаконе**. *L. reuteri* способствуют расщеплению лактозы, при этом продуцируют молочную, уксусную кислоты и способствуют образованию вещества реутерин и других веществ, обладающих антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов

в пищеварительном тракте и оказывающих иммуностимулирующее действие. *L. reuteri* устойчивы к действию желудочного сока и солей желчных кислот. Может применяться для восстановления микрофлоры кишечника с первых дней жизни ребенка в дозе 5 капель 1 раз в сутки. Состав БиоГая позволяет принимать его одновременно **с антибиотиками и химиотерапевтическими средствами.**

Препараты, содержащие бифидумбактерии [3,8] (Таблица 2)

Бифидумбактерин – порошок для приема внутрь. При его применении возможны аллергические побочные реакции. С осторожностью должен использоваться препарат «Лактазой» при недостаточности у детей. Пероральные лекарственные формы применяют внутрь за 20-30 мин до еды или во время еды (грудным детям можно давать непосредственно перед кормлением, предварительно растворив). **Не рекомендуется одновременное применение пероральных форм с антибиотиками**, а также растворение препарата в горячей воде (выше 40С) и хранение его в растворенном виде. **Применение суппозиториев можно сочетать с одновременным назначением антибактериальных, противовирусных и иммуностимулирующих ЛС.** Эффект препарата усиливают витамины (особенно группы «В»), снижают – антибиотики.

Пробиофор – живые бифидобактерии в форме **суппозитории илиофилизата для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения.** Противопоказаниями для использования в детском возрасте данного препарата могут быть: гиперчувствительность, возраст до 3 лет для таблеток и суппозиториев. **Суппозиторий** содержит 1 дозу бифидобактерий бифидум. При кишечных заболеваниях - ректально, по 1-2 суппозитория 3 раза в день в сочетании с приемом пероральных форм за 20-30 мин до еды по 5 доз 1-2 раза в день. Продолжительность лечения после острых кишечных инфекций - 7-10 дней, при затяжных и хронических формах - 15-30 дней и более. **Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения может использоваться** в виде орошений, аппликаций и примочек. Применение суппозиториев можно сочетать с одновременным назначением антибактериальных, противовирусных и иммуно-стимулирующих ЛС.

Препараты, содержащие колибактерии [3,8] (Таблица 3)

Препарат Колибактерин сухой (*Colibacterium siccum*) – это лиофильно высушенная в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатозо-желатиновой среды микробная масса живых бактерий кишечной палочки M17. Его применяют в комплексном лечении острой и хронической дизентерии, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (неспецифических и специфических хронических колитах и энтероколитах с выраженными дисбиотическими нарушениями), при дисбактериозах различной этиологии, при долечивании реконвалесцентов после острых кишечных инфекций. **Колибактерин сухой не назначают в период лечения антибиотиками.** Его принимают внутрь (1 дозу растворяют в 1 чайной ложке воды). Детям от 6 мес до 1 года – по 2-4 дозы, от 1 года до 3 лет – по 4-8 доз, старше 3 лет и взрослым – 6-12 доз в сутки. Возможно временное нарушение пищеварения, небольшой понос.

Биофлор – содержит кишечные палочки (*Escherichia coli*). Оказывает антибактериальное и противодиарейное действие. Обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, включая *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*. Внутрь используется в смеси с водой (50-100 мл), с натуральными соками, отварами овощей и фруктов, с компотами и др. жидкими продуктами, за 30 мин до или через 1.5 часа после еды. В случае наличия у пациента выраженной аллергии прием препарата следует начинать с 1 дозы 1 раз в день и при отсутствии аллергических реакций постепенно увеличивать дозу. В очень редких случаях применение в первые дни может усилить газообразование и вызвать кишечные боли. В этом случае препарат рекомендуется вводить посредством микроклизмы, т.е. начать с восстановления микрофлоры в толстом кишечнике, а через 1-2 недели приступить к пероральному приему, начиная с 1 дозы 1 раз в день с дальнейшим постепенным ее увеличением.

Клинический обзор

Таблица 4. Монокомпонентные препараты пробиотиков, содержащие споры бактерий культуры IP [3,8]

Название	Состав	Форма выпуска	Фирма\Возраст
Бактисубтил	споры бактерий культуры IP 5832 (ATCC 14893) 35 мг (109 спор)	Капсулы	«Авентис», для детей 1 года жизни капсула вскрывается
Флонивин-Бс	содержит чистую сухую бациллу штамма IP 5832 с вегетативными спорами	Капсулы	«ICN», для детей 1 года жизни капсула вскрывается

Таблица 5. Комбинированные препараты пробиотиков [3,8]

Название	Состав	Форма выпуска	Фирма\Возраст
Йогулакт био-бавка	Lactobacillus delbrueckii bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus. -10*8 в 1 г,	Капсулы	«Stada», Канада, используется детям с 3 месяцев
Бификол	Bifidobacterium bifidum 1, Escherichia coli M17	лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь, флакон 3-5 доз	«Микроген», Россия, с 6 месяцев, порошок в пакетах с рождения
Бифиформ	Bifidobacterium longum 1, Enterococcus faecium	капсула кишечнорастворимая	«Ferrosan A\S», Дания, детям с 2 лет
Линекс	Bifidobacterium infantis, Lactobacillus acidophilus, Enterococcus faecium 1.2	Капсулы	«Sandoz»\«Lek», содержимое капсулы с рождения
Флоринфорте	Bifidobacterium bifidum Lactobacillus plantarum 8P-A3	порошок для приема внутрь в пакетиках №10,20,30	«Партнер», Россия, с рождения
Энтерол	1,2 x 10 ⁷ кое/г бактерий сахаромицеты лиофилизированные	Капсулы, пакет 250 мг	«Biocodex», порошок в пакетах с рождения, капсулы с 6 лет
Нарине био-бавка	Lactobacillus, железо, цинк	Эмульсия во флаконе по 250, 450 мл	Академия здоровья, Россия, с 8 месяцев
Бифовал	Lactobacillus bulgaricus DDS-14, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus DDS-1 Bifidobacterium bifidum	Твердые капсулы, есть детский	«Валентис», Литва, капсулы с 12 лет, детский с 1 года
Примадофилус био-бавка	Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum;	Капсулы, порошок для детей	БиоКлассик, Россия\США, с рождения
Энтеро-жермина	состоит из суспензии спор микроорганизма Bacillus clausii	Суспензия во флаконе 5мл	«Санофи», применяется с 1 месяца

Дрожжеподобные препараты [3,8] (Таблица 5)

Энтерол – противодиарейный препарат в капсулах. Действие Энтерола обусловлено антагонистическим эффектом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: Clostridium difficile, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida krusei, Candida albicans, Candida pseudotropicalis, Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Yersinia enterocolitica, а также Entamoeba histolytica, Lamblia intestinalis. Препарат оказывает анти-токсическое действие, особенно в отношении бактериальных цито- и энтеротоксинов, улучшает ферментативную функцию ки-

шечника. Saccharomyces boulardii обладают естественной устойчивостью к антибиотикам. После приема препарата внутрь Saccharomyces boulardii проходят через пищеварительный тракт в неизменном виде без колонизации. Препарат полностью выводится из организма в течение 2-5 дней после прекращения приема. Капсулы следует принимать за 1 ч до еды и запивать небольшим количеством жидкости. Для маленьких детей, а также в случае затрудненного глотания капсулу можно раскрыть и дать ее содержимое с холодной или чуть теплой водой. Не рекомендуют запивать и разводить препарат горячей водой. Прием препарата для лечения острой диареи обязательно должен сопровождаться регидратацией.

Комбинированные препараты пробиотиков [3,8] (Таблица 5)

Бификол сухой-сухое вещество для приготовления раствора для приема внутрь в ампулах и флаконах. Использовать препарат можно начиная с 6-месячного возраста. Бификол применяют через рот. Содержимое флакона (ампулы) растворяют кипяченой водой комнатной температуры из расчета 1 чайная ложка воды на 1 дозу препарата. Необходимое количество таких доз выпивают за 20-30 минут до еды 2-3 раза в день. Детям от 6-ти месяцев до года - по 3 дозы в сутки, от года до 3-х лет - по 5-10 доз в сутки, детям старше 3-х лет и взрослым - по 5-10 доз в сутки. Длительность курса лечения бификолом составляет от 2-4 недель до 3 месяцев. Лицам с повышенной кислотностью желудочного сока рекомендуется за 5-10 минут до приема препарата выпить полстакана щелочной минеральной воды или раствор пищевой соды (1/4 чайной ложки на полстакана воды). Лечение рекомендуется сопровождать применением поливитаминов.

Бифовал – твердые капсулы. Они стойки к антибиотикам и химиотерапии. Lactobacillus обитает в основном в тонкой кишке, а бактерии Bifidobacteriaceae часто обнаруживаются в нижних сегментах кишечника.

Линекс представлен бифидобактериями, лактобациллами и энтерококками. Они вызывают сдвиг pH кишечника в кислую сторону за счет брожения лактозы, при этом кислая среда угнетает рост патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивает оптимальное действие пищеварительных ферментов. Данная комбинация микроорганизмов участвует в синтезе витаминов группы «В», витамина «К», аскорбиновой кислоты, желчных кислот и желчных пигментов. Назначают препарат внутрь после приема пищи, капсулы следует запивать небольшим количеством воды. Детям до 3 лет и пациентам, которые не могут проглотить капсулу, следует вскрыть ее, высыпать содержимое в ложку и смешать с небольшим количеством воды. Новорожденным и детям в возрасте до 2 лет назначают по 1 капсуле 3 раза/сут. Детям в возрасте от 2 до 12 лет - по 1-2 капсулы 3 раза/сут., старше 12 лет назначают по 2 капсулы 3 раза/сут. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза.

Бифиформ-капсула кишечнорастворимая (Ферросан, Бифиформ Малыш апельсиново-малиновый вкус, Бифиформ Малыш жевательные с апельсиново-ванильным вкусом). Бифидобактерии и энтерококки также участвуют в синтезе и всасывании витаминов, осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров и сложных углеводов (в т.ч. при лактазной недостаточности у детей). Используются штаммы бактерий с предсказуемым высоким уровнем антибиотикорезистентности. Назначают детям с 2 лет по 2-3 капсулы/сут. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 капсул.

Препараты, содержащие Bacillus clausii [3,8]

Энтеро-жермина состоит из суспензии спор микроорганизма Bacillus clausii, который в норме присутствует в кишечнике, лишнего патогенного действия. Благодаря своей высокой устойчивости к химическим и физическим агентам, при пероральном приеме споры Bacillus clausii проникают через кислотный барьер желудочного сока в неповрежденном виде и достигают кишечного тракта, где они превращаются в метаболически активные вегетативные клетки. Bacillus clausii также способен вырабатывать различные витамины, в частности витамины группы «В». У препарата имеется высокая гетерогенная устойчивость к антибиотикам. **Вследствие этой резистентности к антибиотикам,**

препарат можно назначать в промежутке между двумя дозами антибиотиков. Антибиотическая резистентность касается пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов, новобиоцина, хлорамфеникола, тиамфеникола, линкомицина, изониазида, циклосерина, рифампицина, налидиксовой кислоты и пипемидовой кислоты. Имеются сообщения о развитии таких реакций как сыпь и крапивница, наблюдавшихся в ходе применения препарата. Противопоказано данное лекарственное средство детям до **1 месяца**. Данный препарат **не противопоказан для применения при целиакии.**

Клинические наблюдения

На участке обслуживания 3-й детской клинической поликлиники г. Минска за 2012 год были обследованы на дисбактериоз 236 детей. Только 68(28%) детей первого года жизни. Анализ выполняли как лаборатории платных медицинских центров (10% от всех обращений), так и официально закрепленные за поликлиникой лаборатория Детской инфекционной больницы г. Минска и районной СЭС. Основными причинами назначения врачами данных исследований для детей первого года жизни стали: диспептические проявления (задержки стула или диареи) при переводе их на искусственное вскармливание или введение прикорма. У детей старше года жизни показанием для обследования послужило наличие аллергической патологии в анамнезе. Изменение биофлоры в кишечнике у детей (32% от обследованных) выявило наличие у всех из них ассоциированного типа нарушений условно-патогенных флоры, латентная стадия регистрировалась почти у всех детей, только в 6 случаях имело место наличие субкомпенсированной стадии процесса. Лабораторное обследование в 32% случаев обследования подтвердило наличие местных клинических проявлений дисбактериозов у детей. Им всем были проведены курсовые назначения пробиотиков. В 85% использовался Линекс, препараты пробиотиков препараты Белорусских производителей назначались редко.

К сожалению, пробиотические штаммы, несмотря на многочисленные благоприятные эффекты, не эквивалентны собственной микрофлоре и не способны размножаться в кишечнике. Одной из причин этого может быть бионесовместимость с резидентными бактериями хозяина [1]. Даже наиболее эффективные пробиотики действуют только во время курса лечения и обнаруживаются в кале лишь в течение 3 – 7 дней после его окончания [19]. Поэтому для достижения устойчивого терапевтического эффекта, во-первых, необходим длительный или даже постоянный их прием, что практически невозможно. Во вторых, желательно, чтобы пробиотический препарат представлял собой штаммы нормобиоты, максимально совместимые с резидентными штаммами и местной иммунной системой ребенка.

Выводы

1.Профилактическое использование пробиотиков рекомендовано начинать женщинам уже с последних месяцев беременности.

2. У новорожденных, включая недоношенных, детей не только с целью купирования диарей, коррекции дисбактериоза, но и для улучшения физического развития рекомендовано использование препаратов: Бактолакт, Флорин-форте, Диалак, Бактолак, открытых капсул Линекса (курсом 2-4 недели), 7-10 дней Пробиофора; биодобавок-БиоГая, Примадофилус.

3.Запивать препараты пробиотиков рекомендовано щелочной минеральной водой или раствором соды. Усиливает активность их сочетание с витаминами группы «В», приводит к разрушению повышенной продукция соляной кислоты в желудке (капсула препаратов защищает от действия желудочного сока).

4.Для предупреждения развития дисбактериозов детям первого года жизни можно использовать: Бактолакт, Флорин-форте, Диалак, Бактолак, открытые капсулы Линекса (курсом 2-4 недели), 7-10 дней Пробиофор; биодобавки-БиоГая, Примадофилус, с одного месяца-Энтерожермину, Флонивин, Бактисубтил, с 6 месяцев Бифидумбактерин.

5.Длительность лечения и суточные дозы препаратов пробиотиков зависят от тяжести, длительности основного заболевания и выраженности дисбактериоза.

6.Выбор для лечения содержащего бифидобактерии препа-

рата должен проводиться в соответствии с доминированием тех или иных штаммов в данной возрастной группе.Для лечения детей раннего возраста предпочтение следует отдавать *B. longum* (особенно *spp.B. infantis*) и *B. bifidum*, а детям старшего возраста и взрослым более показаны *B. Longum* и *B. adolescents*[11].

7. В коррекции дисбактериоза кишечника преимущество отдается бифидосодержащим препаратам, т.к. бифидобактерии являются основной микрофлорой толстой кишки.Недостаток кишечной палочки или лактобактерий в бактериологическом анализе фекалий на дисбактериоз не должен служить обязательным показанием к назначению лакто- или колисодержащих пробиотиков. Бифидосодержащие препараты обладают свойством восстанавливать данные звенья микробиоценоза [15].

8. Монокомпонентные пробиотики (бифидумбактерин, лактобактерин и др.) используются преимущественно для профилактики или при легких формах дисбактериозов (степень I) и кишечных инфекций.

9. Преимущество в коррекции субкомпенсированного и декомпенсированного дисбактериоза кишечника (степень II-III) отдается бифидосодержащим препаратам III-IV поколений (бифидумбактерину форте и др.) [4,10].

10. При инфекционных энтероколитах и колитах средней и тяжелой форм, гемоколитах, НЯК, у хирургических и реанимационных больных показано назначение пробиотика Пробиофор, который обладает свойством обрывать диарею, способностью к детоксикации и восстановлению слизистой оболочки кишечника [14,16]. Альтернативой при выраженных инфекционных и антибиотикоассоциированных диареях может служить модифицированный прием пробиотиков III-IV поколения: Бифидумбактерина в больших дозах, Энтерола.

11. Лактосодержащие пробиотики (аципол, ацилакт, линекс, лактобактерин, гастрофарм и т.п.) назначаются при заболеваниях проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта в связи с недостаточностью лактобацилл в этих отделах при их патологии [10]. Применение лактосодержащих пробиотиков показано как при хронических гастроэнтерологических заболеваниях (гастродуоденит, дуоденоэрозия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), так и при острых инфекционных гастроэнтеритах.

12. Колисодержащие препараты (колибактерин, бификол, биофлор) назначаются строго по показаниям, у детей используются с осторожностью.

13. Средняя длительность курсов пробиотиков II-IV поколений при лечении острых кишечных инфекций и пищевых токсикоинфекций 5-7 дней.

14. При хронических гастроэнтерологических заболеваниях и дисбактериозе кишечника длительность курсов пробиотиков I поколения достигает 4 недель, II поколения – 5-10 дней, с последующим использованием препаратов из нормальной флоры (бифидобактерий или лактобацилл), III-IV поколений - 2-3 недели.

15. Доказана эффективность назначения пробиотиков при внекишечной патологии, что связано с иммуномодулирующим и корригирующим обмен действием препаратов:

- у детей с респираторными инфекциями (не осложненными ОРВИ, гриппом, пневмонией, бронхитом, синдромом крупа, инфекционным мононуклеозом - короткими курсами 3-5 дней; при вирусных гепатитах - курсом 5-7 дней (бифидумбактерин форте в увеличенных дозах по 5-10 порошков 3-6 раз/день, пробиофор по 1 порошку 2-3 раза/день) [11,2];

- при сахарном диабете у детей: длительными повторными курсами по 1,5 месяца (бифидо- и лактосодержащие пробиотики различных поколений) [13];

- при атопическом дерматозе у детей (пробиофор – 5-7 дней, бифидумбактерин-форте, бифидумбактерин, лактобактерин, ацилакт, в т.ч. в комбинациях до 14-21 дней) [9].

Таким образом, рациональность применения пробиотиков в детском возрасте и выбор препарата зависят от тяжести заболевания, места поражения, степени нарушения кишечной микрофлоры. Соблюдение представленных рекомендаций, сочетанное или дополнительное использование пребиотиков, биологически активных добавок или продуктов функционального питания на

Клинический обзор

этапах реабилитации поможет предотвратить нерациональное применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов в педиатрической практике.

Литература

1. Глушанова, Н. А., Блинов А. И. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: Мат. 7-го Славяно-Балтийского научного форума Гастро-2005 / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов. — С. 105.

2. Грачева, Н.М., Щербаков И.Т., Аваков А.А., Мацулевич Т.М. / Эффективность лечения острых кишечных инфекций, хронических болезней желудочно-кишечного тракта и вирусного гепатита В большими дозами отечественного бифидумбактрина форте // Военно-медицинский журнал.-1999.-№5.-С.51-57.

3. Государственный реестр лекарственных средств, том 1,2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г.), Москва 2006 г.» Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития., Россия 2006 г.

4. Запруднов, А.М., Мазанкова Л.Н. / Микробная флора кишечника и пробиотики // Методическое пособие.-М., 2001.-32С.

5. Кевра, М.К., Гавриленко Л.Н., Королевич М.П., Максименя Г.Г., Таганович Н.Д. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств, БГМУ, 2009 г.

6. Конев, Ю. В. Дисбиозы и их коррекция // Consiliummedicum. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 432—437.

7. Корниенко, Е.А. «Современные принципы выбора пробиотиков «Детские инфекции» 2007, № 3, с. 64-69.

8. Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача, Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, Москва, 2003 г., 794 с.

9. Лыкова, Е.А., Мурашова А.О., Бондаренко В.М. и др. / Нарушения микрофлоры кишечника и иммунитета у детей с аллергическими дерматитами и их коррекция // Российский педиатрический журнал.-2000.-№2.-С.20-24.

10. Лыкова, Е.А., Бондаренко В.М., Изачик Ю.А. и др. /Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при га-

стродуоденальной патологии у детей // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.-1996.-№2.-С.88-91.

11. Лыкова, Е.А., Воробьев А.А., Боковой А.Г. и др. / Нарушения микробиоценоза толстой кишки, иммунного и интерферонового статуса у детей с бактериальными осложнениями ОРВИ и результаты их коррекции большими дозами бифидумбактрина форте // Антибиотики и химиотерапия.-2000.-№10.-С.22-26.

12. Минушкин, О. Н., Ардатская М. Д. «Дисбактериоз кишечника: современное представление, диагностика и лечебная коррекция», Тер. Архив 2001 г., №2, с.67-72.

13. Розанова, Г.Н., Д.А. Воеводин, М.А. Стенина, М.В. Кушнарева / Зависимость тяжести проявлений сахарного диабета 1-го типа у детей от степени кишечного дисбактериоза // Вопросы современной педиатрии.-2003.-№2.- С.30-32.

14. Феклисова, Л.В., Полевой С.В., Ушакова А.Ю. /Пробиотики в лечении детей с хронической гастроэнтерологической патологией //Эпидемиология и инфекционные болезни.-2002.-№4.-С.42-45.

15. Шендеров, Б.А. /В кн.: Медицинская и микробная экология и функциональное питание //М., Грант, 2001.-Т.3.-С.42-74.

16. Щербаков, И.Т., Грачева Н.М., Аваков А.А. и др. / Патоморфология слизистой оболочки толстой кишки у больных с острыми кишечными инфекциями до и после лечения бифидумбактрином форте //Практикующий врач.-1999.-№3 (16).-С.2-5.

17. Bezkorovainy, A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — V. 73. — S. 2. — P. 399S-405S.

18. Effects of the probiotic formulation VSL3 on colitis in weanling rats / L. R. Fitzpatrick et al. // J. Ped. Gastroenterol.Nutr. — 2007. — V. 44. — № 5. — P. 561—570.

19. Katt, M. A. New therapeutic possibilities in inflammatory bow el disease // Eur. J. Surg. Suppl. — 2001. — V. 586. — P. 30—33.

20. Jaislapathy, K. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. // Immunol. CellBiol. — 2000. — V. 78. — S. 1. — P. 80—88.

Поступила 24.01.2013 г.