

39. Lysikov, Yu.A. Dostovernost' endoskopicheskoi diagnostiki. Soobschenie 2. Zabolevaniya tonkoi kishki / Yu.A. Lysikov, T.A. Malicyna, E.A. Roslavceva [i dr.] // Voprosy detskoj dietologii. — 2006. — Т. 4, № 5. — С.17—21.
40. Freeman, H.J. Recent advances in celiac disease / H.J. Freeman, A. Chopra, M.T. Clandinin, A.B.R. Thomson // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(18). — P.2259—2272.
41. Clouzeau-Girard, H. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard, L. Rebouissoux, J.L. Taupin [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52(6). — P.729—733.
42. Husby, S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P.136—160.
43. Nenna, R. Anti-transglutaminase immunoreactivity and histological lesions of the duodenum in coeliac patients / R. Nenna, C. Tiberti, L. Petrarca // Int. Immunol. — 2013. — Feb. 26. [Epub ahead of print].
44. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vizquez // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
45. Paul, S.P. Clinical update: coeliac disease in children / S.P. Paul, J. Johnson, H.R. Speed // Community Pract. — 2013. — Vol. 86(1). — P.35—37.
46. Laserna-Mendieta, E.J. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients / E.J. Laserna-Mendieta, D. Pineda-Tenor, J. Timyn-Zapata [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Mar. 4. [Epub ahead of print].
47. Bel'mer, S.V. Celiakiya: ishody i novye podhody k diagnostike / S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina // Lechaschii vrach. Pediatriya. — 2012. — № 8. — С.56—60.
48. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vazquez [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
49. Kurppa, K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study / K. Kurppa, P. Collin, M. Viljamaa [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136(3). — P.816—823.
50. De Angelis, M. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue / M. de Angelis, C.G. Rizzelli, A. Fasano [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762(1). — P.80—93.

© И.В. Николаева, Л.А. Купчихина, 2013

УДК 616.34-008.87-053.3-085

ПРОБИОТИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

ИРИНА ВЕНЕДИКТОВНА НИКОЛАЕВА, докт. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-900-326-03-48, e-mail: IrinaNicolaeva@mail.ru
Л.А. КУПЧИХИНА, врач-инфекционист, региональный менеджер ООО «Тева», Москва, Россия, тел. (495)-644-22-34, e-mail: kupchihina@list.ru

Реферат. Представлен обзор литературы по использованию пробиотиков у новорожденных и детей грудного возраста. Кишечная микрофлора грудных детей является наиболее благоприятной средой для пробиотической коррекции в связи с тем, что она находится в процессе формирования и представляет неустойчивую микробиологическую систему. В статье отражены результаты исследований по изучению профилактической и терапевтической эффективности пробиотиков при инфекционных и неинфекционных заболеваниях у грудных детей, а также представлена современная стратегия назначения пробиотиков у детей данной возрастной группы.

Ключевые слова: пробиотики, новорожденные, грудные дети.

PROBIOTICS USE IN NEONATES AND INFANTS (literature review)

IRINA V. NIKOLAEVA, L.A. KUPCHIKHINA

Abstract. The article reviews using probiotics in neonates and infants. The intestinal microflora of infants is the most favorable environment for the probiotic correction, due to the fact that it is in the stage of formation and is unstable microecological system. The paper includes the results of studies on the preventive and therapeutic efficacy of probiotics in infectious and non-infectious diseases in infants, and presents a modern strategy of probiotic's use in children of this age group.

Key words: probiotics, neonates, infants.

В последние годы пробиотические препараты все чаще применяются в комплексной терапии различных заболеваний, ассоциированных с нарушением микробной экологии ребенка. Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина

через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры [1, 15]. Высокая эффективность пробиотиков в предупреждении и лечении различных заболеваний детского возраста продемонстрирована в работах многих исследователей. В течение последних 10 лет пробиотики широко использовались у детей в лечении инфекционных, аллергических, аутоиммунных и гастроэнтерологических заболеваний [44]. Доказана

эффективность пробиотиков в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, синдрома раздраженного кишечника, вирусных диарей, энтеропатогенных эшерихиозов, антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [2, 4, 29]. Пробиотики также широко применяются в педиатрии с целью профилактики острых кишечных и респираторных инфекций [18, 39].

Согласно требованиям ВОЗ (2002), пробиотики должны быть: фено- и генотипически классифицируемыми, кислотоустойчивыми, обладать способностью к адгезии к кишечному эпителию, иметь доказанную эффективность и безопасность [17]. Только доказавшие свою клиническую эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях штаммы микроорганизмов могут быть использованы для производства пробиотиков. В состав современных пробиотиков включены различные штаммы индигенной микрофлоры человека (*Bifidobacteriae bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *B. lactis*, *L. rhamnosus* GG, *L. gasseri*, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. casei* u *paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. fermentum*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*), а также непатогенные спорообразующие бактерии (*B. subtilis*, *B. cereus*) и дрожжевые грибы (*Saccharomyces boulardii*).

Спектр эффектов пробиотиков на жизнедеятельность человеческого организма включает: нормализацию состава кишечной микрофлоры (КМФ), повышение колонизационной резистентности к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, регуляцию локального и системного иммунитета, снижение проницаемости слизистой кишечника, повышение продукции SIgA [23]. Пробиотические микроорганизмы прямо конкурируют с патогенной флорой за питательные вещества и сайты адгезии, вырабатывают метаболиты, подавляющие ее рост (антибиотикоподобные вещества, органические кислоты, протеазы, короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода, пироглютамат). Многие пробиотические штаммы бактерий обладают прямым антиоксидантным действием и способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины патогенных микроорганизмов. Стимуляция иммунного ответа под действием пробиотиков проявляется повышением фагоцитарной активности и увеличением содержания IgA, Т-киллеров, концентрации интерферона, повышением выработки муцина, что приводит к снижению проницаемости слизистой оболочки [6, 19]. Пробиотики способны корригировать синтез противовоспалительных цитокинов [22, 43].

Кишечная микрофлора новорожденного является наиболее благоприятной средой для пробиотической коррекции. Первичная микробная колонизация новорожденного ребенка начинается в процессе родов и зависит от многих факторов при определяющей роли микрофлоры матери и окружающей среды. Известно, что процесс формирования кишечной микрофлоры может нарушаться под действием различных факторов: антибактериальная терапия матери и ребенка, недоношенность, кесарево сечение, искусственное или парентеральное питание и др. [22, 31]. У глубоко недоношенных детей имеются дополнительные неблагоприятные факторы: незрелость кишечника, недостаточная экспозиция материнской микрофлоры,

задержка энтерального питания, высокий риск контаминации госпитальной микрофлорой. Назначение пробиотиков новорожденным из групп риска в ранний неонатальный период может оказать благотворное воздействие на процесс формирования кишечной микрофлоры. В настоящее время доказана эффективность различных пробиотиков в предупреждении развития заболеваний неонатального периода: некротизирующего энтероколита (НЭК), сепсиса, различных форм внутрибольничных инфекций [10, 14]. Пробиотики, применяемые в периоде новорожденности, могут также предупреждать заболевания, которые манифестируют в более поздние периоды детства (аллергия, атопия, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет I типа) [3, 27, 36].

Пробиотики оказывают существенное влияние на состав формирующейся кишечной микрофлоры у новорожденных детей. Так, в исследовании E. Sepp et al. (1993) введение новорожденным детям *Lactobacillus casei* штамма GG в дозе 1010—1011 КОЕ в сут в течение первых 2 нед жизни приводило к достоверному возрастанию (по сравнению с детьми контрольной группы, не получавших пробиотик) численности бифидо- и лактобактерий на 3—4-й день жизни, причем достоверные различия между группами сохранялись до 1 мес. Результаты исследования H. Kitajima et al. (1997) свидетельствуют о том, что раннее введение пробиотических штаммов *B. breve* детям с низкой массой тела при рождении стимулирует колонизацию кишечника бифидобактериями и формирование нормальной КМФ. P. Panigrahi et al. (2007) изучали колонизацию кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения [33]. Синбиотический препарат, включающий *Lactobacillus plantarum* и фруктоолигосахариды, получали доношенные новорожденные дети, начиная с возраста одного-трех дней в течение 7 дней. Контрольную группу составили 12 новорожденных, получавших плацебо. У детей, получавших синбиотик, колонизация лактобактериями выявлялась в возрасте 3, 7, 14, 21 и 28 дней достоверно чаще, а содержание грамтрицательных бактерий было достоверно ниже, чем в контрольной группе. A. Mautova et al. (1982) выявили снижение содержания Гр- и повышение количества Гр+ бактерий после получения новорожденными в течение 4 нед суспензии *Bifidobacterium bifidum* и *L. acidophilus* [26]. Проспективное исследование, в котором участвовали 249 недоношенных детей, выявило, что использование пробиотиков (*L. reuteri*, *L. rhamnosus*) эффективно снижает частоту колонизации ЖКТ грибами рода *Candida*, а также частоту развития позднего сепсиса и неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей. У детей, получавших *L. reuteri*, значительно реже развивались желудочно-кишечные симптомы, и у них были короче сроки госпитализации по сравнению с детьми, получавшими *L. rhamnosus*, и детьми группы плацебо. У детей, получавших пробиотики, отмечалось более быстрое прекращение парентерального питания, и при достижении возраста 1 год они значительно реже имели отклонения в неврологическом статусе, чем дети контрольной группы [41].

Многочисленные исследования показали, что пробиотики снижают инфекционную заболеваемость у новорожденных и грудных детей. Данный эффект, по-видимому, связан с повышением колонизационной резистентности слизистых к колонизации и трансло-

кации бактерий и продуктов их жизнедеятельности, а также иммуномодулирующей активностью пробиотиков. Результаты рандомизированного контролируемого испытания, проведенного J.C. Picaud et al. (2010), продемонстрировали 30% снижение частоты развития инфекционных болезней у грудных детей, получавших с периода новорожденности смесь, содержащую фруктоолигосахариды, *Bifidobacterium longum* 107 КОЕ/гр и *Streptococcus thermophilus* 106 КОЕ/гр, в сравнении с детьми, получавшими стандартную смесь [32].

Эффективность применения пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний у младенцев продемонстрирована в рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании с длительным введением в молочную смесь штаммов *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus reuteri* грудным детям. У младенцев достоверно уменьшалась длительность лихорадки, становились короче эпизоды диареи, сокращались показания к антибактериальной терапии. В этом исследовании был выявлен более значительный профилактический эффект лактобацилл по сравнению с бифидобактериями [46]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного S. Rautava et al. (2009), свидетельствуют о том, что пробиотики *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* BB-12 могут рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства снижения частоты возникновения острого среднего отита, рецидивирующих инфекций дыхательных путей и использования антибиотиков у детей первого года жизни [33].

В настоящее время доказано, что пробиотики становятся важной составной частью терапии желудочно-кишечных заболеваний у младенцев и детей. Пробиотики (*Lactobacillus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*) наиболее эффективны в профилактике и лечении вирусных диарей и антибиотикоассоциированной диареи (ААД). Бифидосодержащие пробиотики оказывают профилактический эффект в отношении острых желудочно-кишечных заболеваний [5, 36, 42]. Терапевтическая эффективность пробиотиков при острых кишечных инфекциях (ОКИ) имеет штамм специфический и дозозависимый эффект. Наибольший терапевтический эффект в лечении ОКИ получен при введении пробиотических микроорганизмов в суточной дозе > 10¹⁰ КОЕ, причем наиболее выраженный эффект пробиотиков выявлен у детей с вирусным гастроэнтеритом при условии раннего начала лечения [39]. В рандомизированном, двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании выявлено, что *Lactobacillus rhamnosus* GG сокращает продолжительность и тяжесть инфекционной диареи у младенцев и детей раннего возраста [16, 41]. Доказано, что *L. rhamnosus*, *L. reuteri* и *B. lactis* BB-12 эффективны в терапии вирусной диареи. Для диареи, вызванной *S. difficile*, пробиотиком выбора являются дрожжи *Saccharomyces boulardii* [11]. Метаанализ четырех РКИ с общим числом участников 464 показал, что пробиотики также эффективны в лечении затяжной диареи у детей и сокращают ее продолжительность в среднем на 4 дня [7].

Доказана эффективность пробиотиков в профилактике развития ААД у грудных детей. В недавно опубликованном Кокрановском систематическом обзоре

проанализировано 16 исследований (3432 участника) по изучению эффективности разных пробиотиков (*Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* spp., а также их комбинаций) в предупреждении развития антибиотикоассоциированной диареи. Показано, что высокие дозы пробиотиков (≥5 млрд КОЕ/день) снижают риск развития ААД у детей (ОР 0,40 [95% ДИ: 0,29—0,55]) [21]. Результаты метаанализа, в которое были включены 6 плацебоконтролируемых РКИ показали, что применение пробиотиков в сравнении с плацебо снижает риск развития ААД у детей с 28,5% до 11,9%. Снижение риска ААД было связано с применением *Lactobacillus* GG (RR 0,3; 95%ДИ от 0,15 до 0,6), *S. boulardii* (RR 0,2; 95%ДИ 0,07—0,6), или комбинации *B. lactis* и *Str. thermophilus* (ОР 0,5; 95%ДИ от 0,3 до 0,95) [37].

F. Savino et al. (2007) при проведении рандомизированного слепого проспективного исследования установили, что в кишечной микрофлоре у детей, страдающих коликами, снижен популяционный уровень лактобактерий и более часто присутствуют анаэробные грамотрицательные микроорганизмы. Назначение 100 млн живых бактерий *L. reuteri* в течение 7 дней значительно снизило частоту и интенсивность приступов кишечных колик у 95% младенцев по сравнению с группой детей, где только 7% ответили на терапию симетиконом в дозе 60 мг/сут [37]. В пилотном исследовании, проведенном F. Indrio et al. (2009), изучено влияние пробиотического препарата *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 в дозе 108 КОЕ/сут в течение 30 дней на частоту развития желудочно-кишечных дисфункций у 30 младенцев, рожденных на 34-й нед беременности. Результаты исследования показали, что у недоношенных новорожденных, получавших *L. reuteri*, улучшилась пищевая толерантность, уменьшились срыгивания и длительность кишечных колик [20].

Нарушение процессов кишечной колонизации является одним из основных факторов развития НЭК у недоношенных детей. Выявлены особенности состава кишечной микрофлоры у детей с НЭК, что проявлялось меньшим видовым разнообразием кишечных микроорганизмов, увеличением численности *Proteobacteria* > 50% от общего бактериального состава [9]. Систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показали, что использование пробиотиков у недоношенных новорожденных снижает заболеваемость НЭК на 30%, причем концепция штаммоспецифических эффектов пробиотиков по выводам авторов не имеет существенного значения в профилактике данного заболевания [13]. По результатам метаанализа, проведенного Q. Wang et al. (2012), пробиотики существенно снижают риск развития некротизирующего энтероколита (RR = 0,33; 95%ДИ 0,24—0,46) и летальность среди недоношенных (RR = 0,56; 95%ДИ 0,43—0,73) [45].

В настоящее время имеются доказательства эффективности пробиотиков для профилактики и лечения аллергических заболеваний у детей. Введение пренатально матерям и их детям в течение первого полугодия жизни *Lactobacillus* GG снижало риск развития атопического дерматита (АД) на 50% [22]. Значительное улучшение кожного процесса при АД отмечено у детей, получавших смесь, содержащую *L. rhamnosus* или *B. animalis* ssp. [25].

Аналогичные результаты были получены при использовании *L. rhamnosus* в сочетании с *L. reuteri*, а также *Lactobacillus fermentum* [35, 47]. При применении «пробиотического коктейля», состоящего из *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactococcus lactis*, в течение первых 3 мес жизни значительно снизилась частота развития экземы у младенцев из группы высокого риска [28].

У новорожденных и детей грудного возраста при выборе пробиотика следует руководствоваться следующими принципами. Выбор препарата, содержащего бифидобактерии или лактобактерии, должен проводиться в соответствии с доминированием тех или иных видов в данной возрастной группе, а также данными литературы о доказанной эффективности конкретных пробиотических штаммов в лечении и (или) профилактике отдельных заболеваний. Следует помнить о том, что при большинстве патологических состояний у новорожденных и грудных детей клинико-лабораторный эффект пробиотика является штаммоспецифическим и не может распространяться на другие виды или другие штаммы того же вида. Тем не менее в некоторых клинических ситуациях могут быть эффективными разные пробиотические микроорганизмы [8]. Целым рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой пробиотических микроорганизмов, способных осуществлять значимое действие, считается суточная доза $\geq 10^7$ КОЕ/гр [36]. Однако, по данным других исследователей, доза пробиотиков у детей может быть значительно выше. Так, по рекомендациям G.C. Deshpande et al. (2011) эффективная суточная доза пробиотических микроорганизмов может достигать даже у недоношенных детей 3×10^9 КОЕ/сут. Большинство исследователей применение пробиотиков у недоношенных рекомендует только с началом энтерального питания, при этом нежелательно использовать пробиотики, содержащие более двух или трех штаммов, у новорожденных с экстремально низкой массой в связи с повышенным риском транслокации из-за существенного увеличения общей дозы пробиотических штаммов [12]. Не рекомендуется применение пробиотиков у детей в критическом состоянии, во время острого заболевания (сепсис, НЭК, перинатальная асфиксия) в связи с отсутствием доказательств их эффективности и безопасности в данных клинических ситуациях, а также из-за риска развития пробиотического сепсиса. В литературе описаны случаи сепсиса, вызванного пробиотическими штаммами лактобацилл, бифидобактерий, *S. boulardii* у детей из групп риска [12]. Следует помнить также о том, что существует потенциальный риск передачи устойчивости к антибиотикам от пробиотических штаммов патогенным бактериям и до настоящего времени не изучен вопрос долгосрочного воздействия пробиотиков на кишечный микробиом человека.

Таким образом, пробиотики в настоящее время стали неотъемлемой частью терапии и профилактики широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста. На основании данных, полученных в ходе исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, разработана определенная стратегия назначения пробиотиков в данной возрастной группе детей, что позволяет персонализировать пробиотическую терапию и сделать ее максимально эффективной при различных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко, В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // Журнал микробиол. — 2004. — № 1. — С.84—92.
2. Урсова, Н.И. Применение пробиотиков в комплексной терапии хеликобактерассоциированных гастродуоденитов у детей / Н.И. Урсова, Е.А. Соцкова, О.П. Миронова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — Т. 13, № 3.
3. Цветкова, Л.Н. Пробиотики — вчера, сегодня, завтра / Л.Н. Цветкова // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — С.62—68.
4. Alam, N.H. Treatment of infectious diarrhea in children / N.H. Alam, H. Ashraf // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, № 3. — P.151—165.
5. Allen, S.J. Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — № 11.
6. Bengmark, S. Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P.5—7.
7. Bernaola Aponte, G. Carreazo Pariasca N.Y., Rojas Galarza R.A. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children / G. Bernaola Aponte, C.A. Bada Mancilla // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 10, № 11. — CD007401.
8. Boyle, R.J. — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; Robins-Browne, R. — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; Probiotic use in clinical practice: what are the risks? / M.L.K. Tang // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83, № 6. — P.1256—1264.
9. Claud, E.P. Neonatal Necrotizing Enterocolitis — Inflammation and Intestinal Immaturity / E.P. Claud // Antiinflamm. Antiallergy Agents. Med. Chem. — 2009. — Vol. 8, № 3. — P.248—259.
10. Dani, C. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study / C. Dani, R. Biadaoli, G. Bertini [et al.] // Biol. Neonate. — 2002. — Vol. 82, № 2. — P.103—108.
11. De Vrese, M. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea / M. de Vrese, P.R. Marteau // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, № 3. — P.803—811.
12. Deshpande, G. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, A. Keil, S. Patole // BMC Medicine. — 2011. — № 9. — P.92—105.
13. Deshpande, G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole [et al.] // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.921—930.
14. Deshpande, G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole, M. Bulsara // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.921—930.
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [WHO web site]. October 4, 2001. Available. — URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics. Accessed May 4, 2012.
16. Guarino, A. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea / A. Guarino, A. Lo Vecchio, R.B. Canani // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 25, № 1. — P.18—23.
17. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. — London, Ontario, Canada, 2002.
18. Hatakka, K. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—a double-blind, placebo-controlled randomised study / K. Hatakka, K. Blomgren, S. Pohjavuori [et al.] // Clin. Nutr. — 2007. — № 26. — P.314—321.
19. Hochman, J.A. The role of small bowel bacterial overgrowth in infantile colic / J.A. Hochman, C. Simms // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 147, № 3. — P.410—411.

20. *Indrio, F.* The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 152, № 6. — P.801—806.
21. *Johnston, B.C.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 9, № 11.
22. *Kalliomaki, M.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // *The Lancet.* — 2001. — Vol. 357, № 9262. — P.1076—1079.
23. *Kennedy, R.J.* Probiotics / R.J. Kennedy, S.J. Kirk, K.R. Gardiner // *Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88, № 7. — P.1018—1019.
24. *Kitajima, H.* Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial / H. Kitajima, Y. Sumida, R. Tanaka [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 1997. — № 76. — P.101—107.
25. *Majamaa, H.* Probiotics: a novel approach in the management of food allergy / H. Majamaa, E. Isolauri // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 1997. — Vol. 99, № 2. — P.179.
26. *Mautone, A.* Induced colonization of Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus in hospitalized newborn infants [in Italian] / A. Mautone, R. Monno, P. Palmieri [et al.] // *Minerva Pediatr.* — 1982. — № 34. — P.245—250.
27. *Neu, J.* Probiotics: protecting the intestinal ecosystem? / J. Neu, R. Caicedo // *J. Pediatr.* — 2005. — № 147. — P.143—146.
28. *Niers, L.* The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study) / L. Niers, R. Martin, G. Rijkers [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64, № 9. — P.1349—1358.
29. *Nikfar, S.* Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / S. Nikfar, R. Rahimi, F. Rahimi [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* — 2008. — Vol. 51, № 12. — P.1775—1780.
30. *Panigrahi, P.* Long-term Colonization of a Lactobacillus plantarum Synbiotic Preparation in the Neonatal Gut / P. Panigrahi, S. Parida, L. Pradhan [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* — 2008. — Vol. 47, № 1. — P.45—53.
31. *Penders, J.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, № 2. — P.511—521.
32. *Picaud, J.C.* Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study / J.C. Picaud, V. Chapalain, D. Paineau [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2010. — № 99. — P.1695—1700.
33. *Rautava, S.* Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Br. J. Nutr.* — 2009. — № 101. — P.1722—1726.
34. *Romo, M.G.* Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by Candida in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome / M.G. Romo, D.M. Romeo, L. Trovato [et al.] // *J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 31, № 1. — P.63—69.
35. *Rosenfeldt, V.* Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, S.D. Nielsen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2003. — Vol. 111, № 2. — P.389.
36. *Saavedra, J.M.* Clinical applications of probiotic agents / J.M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, № 6. — P.1147—1151.
37. *Savino, F.* Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumeri [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — № 119. — P.124—130.
38. *Sepp, E.* Effect of Lactobacillus casei strain GG administration on the gastrointestinal microbiota of newborns / E. Sepp, M. Mikelsaar, S. Salminen // *Microbial Ecol. Health Dis.* — 1993. — № 6. — P.309—314.
39. *Szajewska, H.* Use of probiotics in children with acute diarrhea / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *Paediatr. Drugs.* — 2005. — Vol. 7, № 2. — P.111—122.
40. *Szajewska, H.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Rusczyński, A. Radzikowski // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P.367—372.
41. *Szajewska, H.* Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children / H. Szajewska, A. Skyrka, M. Rusczyński, D. Gieruszczak-Biaiek // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, № 8. — P.871—881.
42. *Szajewska, H.* Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 33, № 2. — P.17—25.
43. *Trinchieri, G.* Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells / G. Trinchieri // *Immunol. Today.* — 1993. — № 14. — P.335—338.
44. *Vanderhoof, J.A.* Current and potential uses of probiotics / J.A. Vanderhoof, R.J. Young // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — № 93. — P.33—37.
45. *Wang, Q.* Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials / Q. Wang, J. Dong, Y. Zhu // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — Vol. 47, № 1. — P.241—248.
46. *Weizman, Z.* Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115, № 1. — P.5—9.
47. *Weston, S.* Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial / S. Weston, A. Halbert, P. Richmond, S.L. Prescott // *Archives of Disease in Childhood.* — 2005. — Vol. 90, № 9. — P.892—897.

REFERENCES

1. *Bondarenko, V.M.* Disbiozy i preparaty s probioticheskoi funkciei / V.M. Bondarenko, A.A. Vorob'ev // *Zhurnal mikrobiol.* — 2004. — № 1. — S.84—92.
2. *Ursova, N.I.* Primenenie probiotikov v kompleksnoi terapii helikobakterassotsiirovannykh gastroduodenitov u detei / N.I. Ursova, E.A. Sockova, O.R. Mironova [i dr.] // *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii.* — 2003. — T. 13, № 3.
3. *Cvetkova, L.N.* Probiotiki — vchera, segodnya, zavtra / L.N. Cvetkova // *Voprosy sovremennoi pediatrii.* — 2006. — S.62—68.
4. *Alam, N.H.* Treatment of infectious diarrhea in children / N.H. Alam, H. Ashraf // *Paediatr. Drugs.* — 2003. — Vol. 5, № 3. — P.151—165.
5. *Allen, S.J.* Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — № 11.
6. *Bengmark, S.* Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, № 1. — P.5—7.
7. *Bernaola Aponte, G.* Carreazo Pariasca N.Y., Rojas Galarza R.A. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children / G. Bernaola Aponte, C.A. Bada Mancilla // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 10, № 11. — CD007401.
8. *Boyle, R.J.* — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; *Robins-Browne, R.* — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; Probiotic use in clinical practice: what are the risks? / M.L.K. Tang // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83, № 6. — P.1256—1264.
9. *Claud, E.P.* Neonatal Necrotizing Enterocolitis — Inflammation and Intestinal Immaturity / E.P. Claud // *Antiinflamm. Antiallergy Agents. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 8, № 3. — P.248—259.
10. *Dani, C.* Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study / C. Dani, R. Biadaioli, G. Bertini [et al.] // *Biol. Neonate.* — 2002. — Vol. 82, № 2. — P.103—108.

11. *De Vrese, M.* Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea / M. de Vrese, P.R. Marteau // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137, № 3. — P.803—811.
12. *Deshpande, G.* Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, A. Keil, S. Patole // *BMC Medicine.* — 2011. — № 9. — P.92—105.
13. *Deshpande, G.* Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole [et al.] // *Pediatrics.* — 2010. — № 125. — P.921—930.
14. *Deshpande, G.* Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole, M. Bulsara // *Pediatrics.* — 2010. — № 125. — P.921—930.
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [WHO web site]. October 4, 2001. Available. — URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics. Accessed May 4, 2012.
16. *Guarino, A.* Probiotics as prevention and treatment for diarrhea / A. Guarino, A. Lo Vecchio, R.B. Canani // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 25, № 1. — P.18—23.
17. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. — London, Ontario, Canada, 2002.
18. *Hatakka, K.* Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—a double-blind, placebo-controlled randomised study / K. Hatakka, K. Blomgren, S. Pohjavuori [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2007. — № 26. — P.314—321.
19. *Hochman, J.A.* The role of small bowel bacterial overgrowth in infantile colic / J.A. Hochman, C. Simms // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 147, № 3. — P.410—411.
20. *Indrio, F.* The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 152, № 6. — P.801—806.
21. *Johnston, B.C.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 9, № 11.
22. *Kalliomaki, M.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // *The Lancet.* — 2001. — Vol. 357, № 9262. — P.1076—1079.
23. *Kennedy, R.J.* Probiotics / R.J. Kennedy, S.J. Kirk, K.R. Gardiner // *Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88, № 7. — P.1018—1019.
24. *Kitajima, H.* Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial / H. Kitajima, Y. Sumida, R. Tanaka [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 1997. — № 76. — P.101—107.
25. *Majamaa, H.* Probiotics: a novel approach in the management of food allergy / H. Majamaa, E. Isolauri // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 1997. — Vol. 99, № 2. — P.179.
26. *Mautone, A.* Induced colonization of Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus in hospitalized newborn infants [in Italian] / A. Mautone, R. Monno, P. Palmieri [et al.] // *Minerva Pediatr.* — 1982. — № 34. — P.245—250.
27. *Neu, J.* Probiotics: protecting the intestinal ecosystem? / J. Neu, R. Caicedo // *J. Pediatr.* — 2005. — № 147. — P.143—146.
28. *Niers, L.* The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study) / L. Niers, R. Martin, G. Rijkers [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64, № 9. — P.1349—1358.
29. *Nikfar, S.* Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / S. Nikfar, R. Rahimi, F. Rahimi [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* — 2008. — Vol. 51, № 12. — P.1775—1780.
30. *Panigrahi, P.* Long-term Colonization of a Lactobacillus plantarum Synbiotic Preparation in the Neonatal Gut / P. Panigrahi, S. Parida, L. Pradhan [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* — 2008. — Vol. 47, № 1. — P.45—53.
31. *Penders, J.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, № 2. — P.511—521.
32. *Picaud, J.C.* Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study / J.C. Picaud, V. Chapalain, D. Paineau [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2010. — № 99. — P.1695—1700.
33. *Rautava, S.* Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Br. J. Nutr.* — 2009. — № 101. — P.1722—1726.
34. *Romo, M.G.* Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by Candida in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome / M.G. Romo, D.M. Romeo, L. Trovato [et al.] // *J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 31, № 1. — P.63—69.
35. *Rosenfeldt, V.* Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, S.D. Nielsen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2003. — Vol. 111, № 2. — P.389.
36. *Saavedra, J.M.* Clinical applications of probiotic agents / J.M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, № 6. — P.1147—1151.
37. *Savino, F.* Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumeri [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — № 119. — P.124—130.
38. *Sepp, E.* Effect of Lactobacillus casei strain GG administration on the gastrointestinal microbiota of newborns / E. Sepp, M. Mikelsaar, S. Salminen // *Microbial Ecol. Health Dis.* — 1993. — № 6. — P.309—314.
39. *Szajewska, H.* Use of probiotics in children with acute diarrhea / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *Paediatr. Drugs.* — 2005. — Vol. 7, № 2. — P.111—122.
40. *Szajewska, H.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Rusczyński, A. Radzikowski // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P.367—372.
41. *Szajewska, H.* Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children / H. Szajewska, A. Skyrka, M. Rusczyński, D. Gieruszczak-Biaiek // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, № 8. — P.871—881.
42. *Szajewska, H.* Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 33, № 2. — P.17—25.
43. *Trinchieri, G.* Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells / G. Trinchieri // *Immunol. Today.* — 1993. — № 14. — P.335—338.
44. *Vanderhoof, J.A.* Current and potential uses of probiotics / J.A. Vanderhoof, R.J. Young // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — № 93. — P.33—37.
45. *Wang, Q.* Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials / Q. Wang, J. Dong, Y. Zhu // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — Vol. 47, № 1. — P.241—248.
46. *Weizman, Z.* Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115, № 1. — P.5—9.
47. *Weston, S.* Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial / S. Weston, A. Halbert, P. Richmond, S.L. Prescott // *Archives of Disease in Childhood.* — 2005. — Vol. 90, № 9. — P.892—897.