

Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., М.Л. МАКСИМОВ², д.м.н., Е.А. ГОРЕЛОВА¹, В.А. ПЕТРОВ³, д.м.н., профессор

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ Клиническая больница №8 Федерального медико-биологического агентства России, Обнинск

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены особенности применения антимикробных препаратов в клинической практике врача-педиатра, изложены наиболее частые последствия использования антибиотиков. Включение в схемы антибиотикорезистентных метабиотиков позволяет улучшить качество лечения больных, уменьшить нежелательные лекарственные реакции, снизить общие расходы при рациональном использовании ресурсов, необходимых для адекватного оказания медицинской помощи детям. Клиническая и микробиологическая эффективность данной группы препаратов, а также благоприятный профиль безопасности доказаны в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова:

дети

острые респираторные инфекции

антибактериальная терапия

короткоцепочечные жирные кислоты

метаболический пробиотик

эффективность

безопасность.

В летописи истории мировой медицины особая страница отведена одному из величайших открытий XX в., обеспечившему сохранение жизни миллионам больных, – получению антибактериальных препаратов. Современная медицина немыслима без антибактериальной терапии. Значение эры антибиотиков можно показать на конкретном примере, особенно понятном врачам-педиатрам: летальность от пневмонии детей до 3 лет до применения антибиотиков составляла 30%, детей старше 3 лет – 15%, летальность от крупозной пневмонии – 84,5%. Антибиотики остаются одним из самых применяемых в педиатрии классов лекарственных средств, имеющих огромный терапевтический потенциал [1].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются основной причиной применения фармакологических препаратов у детей. Последние годы характеризуются расширением номенклатуры фармацевтической продукции и обилием рекламы лекарственных средств. Но несмотря на появление современных справочных руководств, наличие современных рекомендаций, проводимые исследования свидетельствуют о том, что тактика лечения ОРИ не всегда оптимальна [2, 3]. Наиболее важной частью фармакотерапии данной патологии явля-

ется решение вопроса о применении антибактериальных препаратов [4]. Учитывая, что преобладающее большинство острых респираторных инфекций (ОРИ) (85–90%) имеют вирусную этиологию, то назначение антибактериальных препаратов оправданно лишь в редких случаях: если имеются неопровержимые данные, подтверждающие наличие бактериального воспаления, либо вероятность последнего высока по данным клинического осмотра и лабораторного исследования [5, 6]. Назначение антибактериальных препаратов при вирусных ОРИ (ОРВИ) – явление распространенное, в частности, в Москве антибиотики назначают в 25% случаев ОРВИ, в ряде городов России эта цифра достигает 50–70% [7, 8]. По опубликованным данным мировой литературы, подобная тенденция характерна и для других стран. Так, в Канаде антибактериальные препараты назначали 49% детей дошкольного возраста с инфекциями верхних дыхательных путей, в 32% – при острых серозных отитах, 44% при ларингите и трахеите и в 24% при гриппе. Исследование, проведенное в Новой Зеландии, выявило, что 78% больных ОРИ получали антибактериальные препараты. В Испании было оценено 6 249 случаев обращения пациентов по поводу ОРИ, возникших амбулаторно, в 11 испанских больницах. Антибиотики назначались у 58,7% пациентов с острыми респираторными инфекциями. Процент нецелесообразного назначения антибиотиков (бронхиолит – 11,5%, бронхит – 31,5%, фаринготонзиллит – 54,8%, неустановленные ОРИ – 34,7%, пневмония – 13,9%, отит – 25,6%, синусит – 22,2%) свидетельствует о чрезмерном назначении антибиотиков при ОРИ, которые в большинстве случаев имеют вирусную этиологию [6]. В развивающихся странах антибактериальные препараты при заболеваниях ОРИ применяются также широко, хотя этот процесс сдерживается более низкой их доступностью.

Перед педиатрами стоит задача сделать антибактериальное лечение детей целенаправленным, менее травмирующим и более безопасным в отношении нежелательных эффектов [9].

В настоящее время большинство авторов полагают, что можно говорить не только о нежелательных реакциях и побочных эффектах, но и о глобальных тенденциях антибиотикотерапии. Так, наряду с очевидными успехами антибиотикотерапии, появились многочисленные сообщения о развитии антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, токсических осложнениях, суперинфекции, нарушениях микробиологии человеческого организма [10]. В связи с этим в научной литературе последних лет появилась концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (*collateral damage*). Согласно современным представлениям, *collateral damage* – термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. Например: селекция лекарственно-устойчивых микроорганизмов, колонизация условно-патогенной микробной флоры и развитие инфекции, вызванной множественно-устойчивыми бактериями. Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет клиницисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), ежегодно в Евросоюзе по вине устойчивых к антибиотикам бактерий гибнет около 25 тыс. человек [11, 12]. М. Valvano и соавт. из Западного университета (Western University), Канада, установили, что, как только количество антибиотикорезистентных бактерий в микробной популяции возрастает, они начинают синтезировать и выпускать в окружающую среду небольшие молекулы, которые поглощаются теми бактериями, которые еще не успели выработать устойчивость к препарату. Такое химическое явление было обнаружено среди *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* (возбудителя тяжелых инфекционных заболеваний у больных муковисцидозом). Кроме того, было доказано, что быстрее других выработавшие резистентность бактерии начинают синтезировать белок, который связывается с антибиотиком и блокирует его действие. В результате концентрация антибиотика в органе-мишени быстро снижается [11, 12].

Что касается другой составной части *collateral damage*, то анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень изменений состава слизи и кишечной микрофлоры в результате приема антибиотиков. Установлено, что в кишечнике на фоне антибиотикотерапии вырабатывается меньше слизи, наблюдается деструктуризация муцинов, меняется состав микробиоты, повышается проницаемость кишечной стенки и возникает патологическая транслокация токсинов и кишечных микроорганизмов в открытый кровоток и лимфу. Знание этого фактора риска очень важно для врача первичного звена, постоянно работающего с пациентом, потому что его роль в профилактике таких нарушений микрофлоры переоценить невозможно.

В ряде работ указывается, что, помимо антибиотикотерапии, существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [12–15]. Большинство антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя их действия различаются. В частности, цефалоспорины угнетают рост *Escherichia coli*, лакто- и бифидобактерий, способствуют росту численности энтерококков, клебсиелл, протеев, синегнойной палочки, стафилококков, *C. difficile* и энтеротоксин-продуцирующих *C. perfringens*. Ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, лишь минимально подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Макролиды умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры и способствуют росту клебсиелл, протеев, псевдомонад и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микроорганизмов ряда *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* [16]. *C. difficile*, будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству антимикробных препаратов, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приема антибиотиков вызывает различную по степени тяжести диарею, от легкой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотико-ассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений антибактериальной терапии у госпитализированных больных [17].

Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет клиницисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов

В соответствии с принятыми международными рекомендациями, всем больным, получающим антибиотики, должны назначаться антибиотикорезистентные пробиотики, т. к. любой из пациентов (независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия других факторов риска) подвергается *collateral damage*.

Пробиотики – живые микроорганизмы (молочнокислые бактерии, чаще бифидо- или лактобактерии, иногда дрожжи), относятся к нормальным обитателям кишечника здорового человека. Препараты-пробиотики, изготовленные на основе этих микроорганизмов, широко используются в качестве биологически активных добавок к пище в йогуртах и других молочных продуктах. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, не патогенны, не токсичны, содержатся в достаточном

количестве, сохраняют жизнеспособность при прохождении через ЖКТ и при хранении [18, 19]. Пробиотики не являются лекарственными препаратами и рассматриваются как средства, полезно влияющие на состояние здоровья людей. Однако наиболее перспективными на сегодняшний день являются метаболитные пробиотики или метабиотики – биологические активные бактериальные метаболиты. Метаболиты, продуцируемые разными видами микроорганизмов, оказывают стимулирующее действие на бактерии нормофлоры, проявляют противомикробное, иммуномодулирующее и ряд других действий (табл. 1).

Последние исследования на животных подтверждают, что пробиотические эффекты могут вызывать не только живые бактерии, но и инактивированные, а также изолированная бактериальная ДНК соответствующих штаммов [20–22]. Данный факт позволяет рассматривать метабиотики как отдельный класс пробиотиков с эффективностью, сопоставимой с действием пробиотических лекарственных средств на основе живых микроорганизмов [23].

Одним из ярких представителей этой группы препаратов является Хилак® форте – известный представитель пробиотиков метаболитного типа, содержащий оптимизированный набор продуктов метаболической активности штаммов лактобацилл (*LactoBacillus acidophilus* DSM 4149, *LactoBacillus helveticus* DSM 4183) и нормальных микроорганизмов кишечника (*Escherichia coli* DSM 4087, *Streptococcus faecalis* DSM 4086). Дополнительно в состав препарата входят биосинтетическая молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (кислый фосфорнокислый натрий и калий), лактоза и ряд аминокислот. Хилак форте – это капли для приема внутрь по 30 или 100 мл во флаконах. Одна капля препарата по активности действия соответствует биосинтетическим веществам 10¹⁰ бактерий. Поддержанию низких значений pH способствует не только биосинтетическая молочная кислота, но и буферные соли, восстанавливающие pH среды до необходимых значений [24]. Отличительными особенностями данной категории препаратов являются отсутствие в их составе

Таблица 1. Эффекты, оказываемые метаболитными пробиотиками (метабиотиками)

Иследуемый объект	Эффект
Супернатант <i>Staphylococcus warneri</i> IEGM KL91	Бактерицидная активность в отношении <i>Staphylococcus epidermidis</i> Потенцирование действия антибиотиков на клетки <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Супернатант <i>Bacillus subtilis</i>	Иммуномодулирующая активность Антагонистическая активность в отношении ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов Ингибирующие воздействия на лакто- и бифидобактерии Подавление развития <i>Candida albicans</i> и стафилококков Стабилизирующие влияния на микрофлору ЖКТ у животных
Супернатант <i>Enterococcus faecium</i> L3	Антагонистическая активность в отношении <i>Streptococcus agalactiae</i> . При сравнении антибактериальной активности супернатанта и пептидного экстракта установлено, что последний в меньшей степени ингибировал индикаторные культуры, что объясняется присутствием в надосадочной жидкости дополнительных антимикробных факторов (молочной кислоты), а также частичной деградацией бактериоцинов в процессе экстракции и очистки
Гидролизаты <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Иммуномодулирующая активность. Основное действие препарата на основе гидролизатов лактобактерий оказывает глюкозаминилмурамилдипептид – структурный фрагмент пептидогликанов бактериальной стенки, являющийся агонистом образспознающих рецепторов патогенных бактерий. Его применение приводит к активации врожденной и адаптивной иммунной системы
Низкомолекулярная фракция экзометаболитов культуральной жидкости <i>Escherichia coli</i> M-17	Пробиотическая активность. При добавлении к чистым культурам (<i>Escherichia coli</i> M-17, <i>Escherichia coli</i> K-12, <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Serratia marcescens</i> и <i>Bifidobacterium adolescentis</i> MC-42) наиболее выражено стимулирует рост <i>Escherichia coli</i> M-17, а для <i>Bifidobacterium adolescentis</i> действует в большем диапазоне концентраций. При внесении фракции экзометаболитов <i>Escherichia coli</i> M-17 в смешанные культуры приводит к увеличению процентного содержания клеток <i>Escherichia coli</i> M-17 и подавлению роста микроорганизмов-конкурентов. Антагонистическая активность в отношении <i>Salmonella enteritidis</i>
Аутоstimулятор роста <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgarius</i> , полученный ультрафильтрацией	Влияние на рост и антагонистическую активность <i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Lactobacillus delbrueckii</i> . Показано, что аутоstimулятор роста в большей степени оказывает стимулирующую активность, чем препарат фруктоолигосахаридов (исключение составляет <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , который не является симбиотным для человека). Установлено, что «Актофлор» уменьшает, а фруктоолигосахариды увеличивают размеры клеток. Авторы предполагают, что экзометаболиты стимулируют процесс деления клеток лактобактерий. Преимуществом более мелких клеток является их более высокая метаболическая активность за счет интенсификации транспортных процессов, устойчивости к стрессовым воздействиям
Ультрафильтрат культуральной жидкости лактобактерий штамма <i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3	Пробиотическая активность в отношении <i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3 и <i>Lactobacillus acidophilus</i> K3Ш24. Антибактериальная активность в отношении коллекционных штаммов микроорганизмов (<i>Lactobacillus acidophilus</i> K3Ш24, <i>Escherichia coli</i> M-17, <i>Candida albicans</i> ATCC 885-653, <i>Bacillus cereus</i> 8035, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 65-38-P, <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027) и культур, выделенных из клинического материала (биотоп – гинекологический тракт): <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella</i> . Повышение чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к антибиотикам (ампициллин, гентамицин). Иммуномодулирующее действие при пероральном применении

живых культур микроорганизмов и присутствие продуктов обмена веществ представителей нормальной микрофлоры человека с разными типами метаболизма – сахаролитическим (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) и протеолитическим (*Escherichia*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*). В связи с этим применение препарата Хилак форте показано для профилактики нарушений микрофлоры под воздействием антибиотиков.

В норме под влиянием анаэробной индигенной микрофлоры кишечника в процессе ферментации углеводов и различных нутриентов образуется целый ряд низкомолекулярных метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), выполняющих в организме ряд важных функций, включая стимуляцию жизнедеятельности нормальной симбионтной микрофлоры. К КЖК (фракции C_2-C_6) с изомерами относят уксусную (C_2), пропионовую (C_3), изомасляную (изо C_4), масляную (C_4), изовалериановую (изо C_5), валериановую (C_5), изокапроновую (изо C_6) и капроновую (C_6) кислоты. КЖК, образующиеся ежедневно в ободочной кишке (в количестве 300 мМ), преимущественно всасываются, их выделение с фекалиями невелико. КЖК быстро всасываются, обеспечивая до 5% общих энергетических потребностей и увеличивая всасывание соли и воды. КЖК являются главным источником энергии для слизистой толстой кишки, стимулирующим пролиферацию клеток слизистой, образование слизи и кровотока в слизистой. Будучи главным источником дыхательного субстрата для клеток слизистой кишечника, они также являются главным источником ацетил-коэнзима А, необходимого для синтеза липидов и сборки клеточных мембран, т. е. для поддержания целостности слизистых клеток (табл. 2).

При развитии патологических состояний, ассоциированных с дефицитом основных представителей нормофлоры (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*), происходит либо полная элиминация этих соединений, либо снижается их функциональный уровень. Более того, нарастание при дисбактериозах кишечника количества условно-патогенных микроорганизмов обычно сопровождается возрастанием уровня токсических биологически активных веществ, нарушающих метаболические, иммунные и другие адаптационные возможности организма с вероятными негативными последствиями.

В нескольких исследованиях было показано, что бутират стимулирует пролиферацию крипт в образцах слизистой слепой кишки здоровых людей. Механизм, с помощью которого КЖК влияют на клеточную пролиферацию, не известен. Одним из возможных факторов может быть их влияние на кровоток в слизистой.

Ацетат проходит через печень и может снова возвращаться в периферическую кровь. Было показано, что в сегментах толстой кишки аутоперфузированных собак ацетат повышает кровообращение в кишке и поглощение кислорода.

КЖК способствуют росту и дифференцированию кишечных клеток, что может способствовать защите слизистой кишечника от развития проницаемости и поддержанию функции абсорбции. КЖК способны защищать целостность кишечника посредством стимулирова-

Таблица 2. Роль короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)

Короткоцепочечные жирные кислоты
<ul style="list-style-type: none"> • Главный источник энергии для слизистой кишечника • Стимуляция всасывания хлорида натрия и воды • Стимуляция пролиферации и дифференциации клеток слизистой • Стимуляция кровотока в слизистой • Стимуляция образования слизи • Снижение pH в толстой кишке • Поддержание целостности слизистой

ния обновления клеток слизистой кишечника и кровотока в слизистой кишечника [25]. Метаболиты кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), являются биохимическими маркерами нарушений микроэкологии кишечника. Их определение позволяет проводить скрининговую оценку состояния и деятельности микрофлоры в случае назначения антибактериальных препаратов, а также лечебную коррекцию на фоне применения пробиотиков и других биологических препаратов [26].

Основные механизмы лечебного действия Хилак форте опосредуются широким спектром разнообразных взаимосвязанных эффектов, включающих нормализацию процессов электролитного обмена и окислительного фосфорилирования, синтеза витаминов группы В и К, восстановление нарушенных иммунологических реакций.

Существует ряд отечественных и зарубежных работ, посвященных практическому использованию препарата Хилак форте.

В исследовании А.А. Авакова и соавт. (2004) было показано протективное действие данного препарата на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками (с первого дня лечения) и его способность защищать слизистую оболочку толстой кишки от токсического действия антибиотиков [26, 27]. Хилак форте оказывает одновременно saniрующее действие и стимулирует регенерацию физиологической флоры. Молочная кислота создает неблагоприятные для патогенных микроорганизмов условия. Продукты метаболизма нормальной микрофлоры, входящие в состав препарата Хилак форте, являются субстратом для роста и размножения полезных микроорганизмов и стимулируют регенерацию всего спектра физиологической флоры.

Применение Хилак форте в сочетании с антибиотиками приводило к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализации стула, чем у пациентов, принимавших бифидумбактерин и лактобактерин. Существенные изменения на фоне применения данного метаболитного пробиотика определялись и при морфологическом исследовании у этих пациентов: уменьшение выраженности процессов воспаления, увеличение толщины слизистой оболочки толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт. Было выявлено значительное возрастание частоты митозов в эпителии крипт, что свидетельствовало о том, что Хилак форте активизирует процесс репарации слизистой. Препарат назначают по 15–30 капель 3 р/сут внутрь до или во время еды до

улучшения состояния (2–4 нед.), затем первоначальную дозу уменьшают наполовину. Хилак форте можно применять и при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке как на фоне антибактериальной терапии, так и после нее.

В последние годы получены объективные данные об эффективности использования данной группы препаратов в профилактике и лечении ОРИ. Так, в исследовании de Vrese M. при использовании комплекса пробиотических бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) наблюдали существенное снижение выраженности основных симптомов ОРЗ, средней продолжительности заболевания, а также длительность лихорадочной реакции [28]. Ведущим механизмом полученных эффектов явилась биоценоз-опосредованная активация клеточного иммунитета – повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+). В ходе другого исследования прием мультипробиотического комплекса (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*) сопровождался снижением числа потенциально патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и бета-гемолитический стрептококк группы А) на слизистых оболочках верхних дыхательных путей [29, 30]. Учитывая тот факт, что в этих

исследованиях пробиотические микроорганизмы не обнаруживали в микрофлоре полости носа после их приема, полагают, что этот феномен обусловлен не конкурентным или бактерицидным действием пробиотиков, а повышением иммунного ответа организма.

Становится очевидным, что терапевтическая эффективность метабиотиков не ограничивается только коррекцией микробиологических нарушений в отдельно взятом биотопе, а посредством активации системы иммунологического гомеостаза способна повысить эффективность лечения различных заболеваний, в том числе ОРИ. Включение метабиотика Хилак форте в комплексную терапию осложненных форм острых респираторных инфекций у детей приводит к сокращению длительности основных клинических симптомов, осложнений, уменьшает выраженность дисбиотических нарушений, повышая уровень облигатной микрофлоры кишечника, обеспечивает профилактику антибиотико-ассоциированных диарей.

Учитывая успешную фармакологическую роль Хилак форте в комплексном лечении острых и хронических заболеваний у детей с использованием антибактериальных препаратов, данный метабиотик может быть рекомендован как препарат выбора для применения в широкой медицинской практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова В.М. Основные принципы и показания к антибиотикотерапии при лечении болезней органов дыхания у детей. *Практическая медицина*. 40, 2010: 40-48.
2. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 1024 с. (Серия «Национальные руководства»).
3. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник под редакцией В.К. Таточенко, М., 2008.
4. Карпов В.В., Сафроненко Л.А. Динамика характера антибактериальной терапии при респираторной патологии у детей за 10 лет. Сборник материалов Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Москва, 17–18 октября 2007. С. 71-72.
5. Карпов В.В., Лукашевич М.Г., Сафроненко Л.А., Суразакова Т.Н. Протоколы диагностики и лечения острых заболеваний органов дыхания у детей. Сборник материалов Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Москва, 17–18 октября 2007. С. 70-71.
6. Пиквуза О.И., Магсумова Д.Р., Зиганшина Л.Е. Современные проблемы фармакотерапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2002. 6: 6-9.
7. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по лечению. Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. 2011. 212 с.
8. Chalumeneau M., Salannave B., Assathiany R. et al. Connaissance et application par des pediatres de ville de la conference de consensus sur les rhinopharyngites aiguës de l'enfant. *Arch. Pediatr.* 2000. 7(5): 481-488.
9. Харламова Ф.С. Обоснование коротких курсов антибактериальной терапии. *Consilium medicum, Педиатрия*. 2010. 1: 123-28.
10. McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993. 22: 563-77.
11. Valvano M et al. Chemical communication of antibiotic resistance by a highly resistant subpopulation of bacterial cells. *PLoS ONE*, 03.07.2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068874.
12. Урсова Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. *Лечащий врач*. 2013. 8: 60-65.
13. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007. 62: 1223-1236.
14. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008. 635: 113-134.
15. Timmerman HM, Koning CIM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multi-species probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004. 96: 219-233.
16. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *PMЖ*. 2004. 12. 3.
17. Johnson S, Gerding DN. C. difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998. 26: 1027-36.
18. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры. *PMЖ*. 2000. 8(13-14): 572-5.
19. Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А. Дисбактериозы кишечника. *Детская больница*. 2000. 1: 66-74.
20. Bernardeau M, Vernoux JP, Gueguen M. Safety and efficacy of probiotic lactobacilli in promoting growth in post-weaning Swiss mice. *Int J Food Microbiol*. 2002. 77: 19-27.
21. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K et al. Immunostimulatory DNA ameliorates experi-
- mental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology*. 2002. 122: 1428-1441.
22. Jijon H, Backer J, Diaz H et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology*. 2004. 126: 1358-1373.
23. Горелов А.В., Плоскирева А.А. Место метаболических пробиотиков в практике клинициста. *PMЖ: Педиатрия*, 2014, 3: 232-237.
24. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М., 2003. 206 с.
25. LeLeiko NS, Walsh MJ. The role of glutamine, short-chain fatty acids, and nucleotides in intestinal adaptation to gastrointestinal disease. *Pediatr Clin North Am*. 1996. 43: 451-69.
26. Топчий Н.В. Хилак форте – надежный помощник общепрактикующего врача. *PMЖ: Гастроэнтерология*, 2013, 20: 1023-1030.
27. Аваков А.А., Гаврилов А.Ф., Щербаков И.Т., Соловьева А.И. Протективное действие препарата Хилак форте на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками. *Новые лекарственные препараты*. 2004. 1: 3-10.
28. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2005. 24(4): 479-80.
29. Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *P-hemolytic streptococci*). *Am J Clin Nutr*. 2003. 77: 517-20.
30. Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Адаптационные свойства метаболического пробиотика Хилак-форте. *Инфекционные болезни*, 2010, 8, 1: 21-26.