

Л.Н. Мазанкова<sup>1</sup>, Т.А. Чеботарева<sup>1</sup>, И.Д. Майкова<sup>2</sup><sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва<sup>2</sup> Тушинская детская городская больница, Москва

## Современные подходы к совершенствованию иммунобиологической терапии при вирусных диареях у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОПРОСЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ. АВТОРЫ ОБЪЯСНЯЮТ СУТЬ ИЗМЕНЕНИЙ, КОТОРЫЕ ПРОИСХОДЯТ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ДЕЙСТВИЕ ЛАКТОСОДЕРЖАЩИХ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ. ПРОДЕМОНСТРИРОВАННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕ ОСТАВЛЯЮТ СОМНЕНИЙ В ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОЙ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ДИАРЕЙНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ЛАКТОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОБИОТИКИ, ДЕТИ.

116

### Контактная информация:

Мазанкова Людмила Николаевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой детских  
инфекционных болезней  
Российской медицинской академии  
последипломного образования  
Адрес: 123995, Москва,  
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,  
тел. 495) 949-17-22  
Статья поступила 15.05.2008 г.,  
принята к печати 14.08.2008 г.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени продолжают занимать одно из ведущих мест среди инфекционной патологии во всем мире и в нашей стране, уступая по частоте лишь острым респираторным заболеваниям и гриппу. По данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ заболеваемость ОКИ составила 1700–1800 случаев на 100 тыс. детского населения. В современной этиологической структуре ОКИ ведущее место занимают вирусные диареи, составляя 50–70% всех случаев кишечных инфекций. В настоящее время изучена этиологическая значимость и описаны особенности клинического течения ротавирусной и норовирусной инфекции у детей, разрабатываются принципы профилактики и терапии, однако многие вопросы этиопатогенеза при вирусных диареях не решены [1–3].

Особый интерес исследователей привлекает проблема иммунопатогенеза кишечных инфекций [2, 4–8]. В работах разных авторов установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, клеток CD3+, CD4+, CD8+ и системного иммунитета при вирусных и бактериальных кишечных инфекциях [1, 9–11]. Доказана патогенетическая роль интерлейкина (ИЛ) 1, интерферона (ИФН)  $\gamma$  при ротавирусной инфекции и ИЛ 2, 4, 6, 8, ИФН  $\gamma$  при бактериальных кишечных инфекциях [12–16]. В единичных публикациях представлены особенности изменения цитокинового статуса при ОКИ у детей [17–20]. Полученные результаты этих исследований противоречивы и не позволяют однозначно трактовать роль цитокинов в патогенезе ОКИ. До нас-

L.N. Mazankova<sup>1</sup>, T.A. Chebotareva<sup>1</sup>, I.D. Maykova<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow<sup>2</sup> Tushino City Hospital for Children, Moscow

## Up-to-date approaches to improving immunobiological therapy of viral diarrhea of children

THE ARTICLE CONSIDERS ISSUES OF THERAPEUTIC TACTICS FOR VIRUS INFECTIONS OF CHILDREN. THE AUTHORS EXPLAIN THE ESSENCE OF CHANGES, WHICH TAKE PLACE IN THE IMMUNE SYSTEM OF BODY UNDER THIS PATHOLOGY. THE ARTICLE DESCRIBES IMMUNO-PATHOGENESIS OF ACUTE ENTERIC INFECTIONS AND THE EFFECT OF LACTOPROBIOTICS ON IMMUNOCOMPETENT CELLS. THE FINDINGS PROVE THE ADVISABILITY OF APPLYING THIS GROUP OF MEDICATIONS FOR A COMPLEX THERAPY OF CHILDREN WITH ACUTE DIARRHEA DISTURBANCE.

**KEY WORDS:** ACUTE ENTERIC INFECTIONS, IMMUNO-PATHOGENESIS, TREATMENT, LACTO PROBIOTICS, CHILDREN.

тоящего времени не дана комплексная оценка изменений цитокинового статуса, клеточного и гуморального иммунитета при вирусных диареях, не уточнен характер иммунологических нарушений и не разработан алгоритм их терапии.

Тактика лечения ротавирусной инфекции включает применение диетотерапии, пероральной регидратации, назначение иммунных препаратов, ферментотерапии, пробиотиков и энтеросорбентов [6].

По мнению разных авторов пробиотики имеют преимущества перед другими препаратами в связи с широким спектром действия, включающим иммунобиологический эффект, активацию антиэндоксинного звена защиты, повышение неспецифической резистентности организма, стимуляцию функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта [21].

В последнее время за рубежом широко применяются пробиотики, содержащие в своем составе лактобациллы GG (*L. rhamnosus*). В многочисленных исследованиях показано, что эти лактобациллы участвуют в активации синтеза лизоцима, комплемента, пропердина, фагоцитоза, в стимуляции синтеза секреторного иммуноглобулина А, цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) [7, 8, 12, 22]. Лактобациллы GG имеют существенные отличия в способности индуцировать секрецию цитокинов, служат мощным стимулятором продукции ИЛ 6, ИЛ 12, ФНО  $\alpha$  и экспрессируют маркеры созревания. Применение кисломолочных продуктов или пробиотиков, содержащих лактобациллы GG, вызывает стимуляцию продукции ИФН  $\gamma$  мононуклеарными клетками периферической крови. ИФН  $\gamma$  усиливает захват антигенов в пейеровых бляшках, в результате чего индуцируются IgA-синтезирующие клетки и повышается продукция IgA. Доказано, что пероральная бактериотерапия *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) у детей с атопическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока способствует увеличению выработки противовоспалительного ИЛ 10 и ослаблению клинических проявлений болезни и одновременно приводит к снижению характерного для этих больных высокого уровня провоспалительного цитокина — ФНО  $\alpha$  [23]. Полагают, что лактобациллы GG обладают не только местным, но и системным противовоспалительным эффектом. Доказательством их системной противовоспалительной активности является уменьшение концентрации воспалительных цитокинов (ИЛ 12, ФНО  $\alpha$ ) и повышение уровня регуляторного цитокина трансформирующего фактора роста (ТФР  $\beta$ ). Этот универсальный механизм действия лактосодержащих пробиотиков позволяет использовать их для лечения как локальных, так и системных воспалительных процессов [21].

В литературе последних лет появилась информация о клинической эффективности лактобацилл, которые используются в качестве пробиотической пищевой добавки у детей, в том числе грудного возраста. Показано, что применение лактобацилл GG оказывает терапевтический эффект при таких нарушениях ЖКТ, как запор, диарея, острые инфекционные и аллергические заболевания, способствует уменьшению симптомов кишечных коликов у грудных детей, стабилизации слизистого барьера кишечника и уменьшению проявлений дерматита у детей [23, 24]. В зарубежных работах показано, что лактобациллы GG способны регулировать клеточный баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа и продукцию цитокинов в кишечном эпителии. Интересен факт, что LGG оказывают ингибирующие эффекты на висцеральную боль, модулируя ассоциированную с воспалением висцеральную реакцию гиперчувствительности через направленное действие на нервные окончания кишечника [24].

В многочисленных исследованиях подтверждена клиническая эффективность лактосодержащих пробиотиков при кишечных инфекциях. Однако механизмы, посредством которых пробиотические агенты оказывают терапевтический эффект при вирусных диареях, до сих пор остаются до конца не выясненными. Наиболее вероятным, по данным разных авторов, является механизм иммуномодуляции. Во многих клинических исследованиях доказано, что лечение ОКИ у детей пробиотиками приводит к активации клеточного (повышение показателей спонтанной хемилюминесценции и фагоцитарной активности нейтрофилов) и гуморального (нарастание сывороточных уровней IgG, IgM, IgA) звеньев иммунитета. Наибольшая активация иммунологических показателей отмечена на 21-й день после окончания курса лечения, что совпадает с полным восстановлением нормальной микрофлоры кишечника у 81,8% пациентов раннего возраста при лечении, например, бифидумбактерином-форте и 75% — при лечении «Бифиформ Малыш». Более эффективно пробиотики влияли на содержание иммуноглобулинов класса G. Лечебный эффект применения лактобактерий GG у детей с ротавирусной инфекцией, а именно уменьшение продолжительности диареи, ряд авторов связывает с их способностью повышать неспецифический гуморальный иммунитет в острой фазе болезни, что выражалось в повышении уровней IgG, IgM, IgA в сыворотке крови [1, 6, 18].

Доказанные в разных исследованиях биоиммунологические эффекты лактосодержащих пробиотиков позволяют включить «Бифиформ Малыш» в комплекс терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии.

На базе 4-го инфекционного отделения Тушинской детской городской больницы Департамента здравоохранения города Москвы в период с мая 2005 г. по декабрь 2006 г. была выполнена работа по изучению иммунопатогенеза ОКИ. Исследования иммунологических параметров проводились в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферонотенеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и в лаборатории Центра иммунокоррекции НИИ трансплантологии и искусственных органов.

Было обследовано 145 больных с острыми кишечными инфекциями в возрасте от 5 мес до 14 лет, госпитализированных на 1–2-й день болезни. У них отсутствовали пищевая аллергия, лактазная недостаточность, и на момент исследования не было данных о применении пробиотиков и иммуномодуляторов. Идентификация этиологически значимых вирусов проводилась методами иммуноферментного анализа для выявления ротавирусного антигена в кале с использованием иммуноферментной моноклональной тест-системы «Рота-анализ» и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Этиологическая структура ОКИ установлена у 81,4% детей, из них у 76,6% выявлена вирусная этиология: ротавирусная инфекция у 53,8% пациентов, норовирусная инфекция у 9,7% детей, астровирусная инфекция у 3,4%, микс-вирусная инфекция у 9,7% пациентов.

У 75,2% детей установлен осмотический тип диареи, этиологически ассоциированный преимущественно с рота- и норовирусами. У 8,3% детей имел место инвазивный тип диареи, у 8,9% отмечалась секреторная диарея, у 7,6% детей болезнь протекала без диареи. При всех типах диареи заболевание чаще протекало в среднетяжелой форме (80–92%).

Иммунологическое обследование проводилось в 1–2-й день болезни и в периоде ранней реконвалесценции (5–6-й день болезни). Исследовали уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО  $\alpha$ , ИФН  $\alpha$ , ИФН  $\gamma$ ) в сыворотке крови и способность к продукции им-

мунокомпетентными клетками ИФН  $\alpha$  и ИФН  $\gamma$  *in vitro* методом иммуноферментного анализа с набором реагентов BIOSOURCE (Бельгия), «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург); параметры фагоцитарной активности нейтрофилов крови (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) с использованием убитой взвеси *S. aureus* по методу Р.В. Петрова; содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови по методу G. Manchinì и соавт.; концентрацию секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах методом радиальной иммунодиффузии по G. Manchinì и соавт.

Проводилась оценка клинико-иммунологической эффективности комбинированного пробиотика «Биформ Малыш», содержащего в своем составе *Lactobacillus GG* (LGG), *Bifidumbacterii lactis* (BB12), витамины B<sub>1</sub> (0,40 мг) и B<sub>6</sub> (0,50 мг), оказывающих выраженный противовирусный и иммунобиологический эффект (1 группа) в сравнении с контрольной группой (2 группа). Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести, особенностям клинической картины болезни. «Биформ Малыш» назначался в возрастных дозах: до 3-х лет по 1 таблетке 3 раза в сутки, старше 3-х лет — по 2 таблетки 3 раза в сутки. Курс лечения составил 5–7 дней.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Результаты исследования показали, что в острый период ОКИ независимо от типа диареи закономерно снижался уровень сывороточного IgA до  $0,71 \pm 0,45$  г/л при норме  $0,93 \pm 0,3$  г/л у 70,6% детей, и повышался уровень сывороточного IgM до  $1,3 \pm 0,74$  г/л при норме  $0,56 \pm 0,2$  г/л у 94,1% детей, что свидетельствует об активации антителиобразования в первые дни болезни на фоне повыше-

ния местного (секреторного) ответа на антигенную стимуляцию в кишечнике. При этом уровень иммуноглобулина G ( $8,55 \pm 2,99$  г/л) в начальный период болезни у 94,1% больных был в пределах нормы.

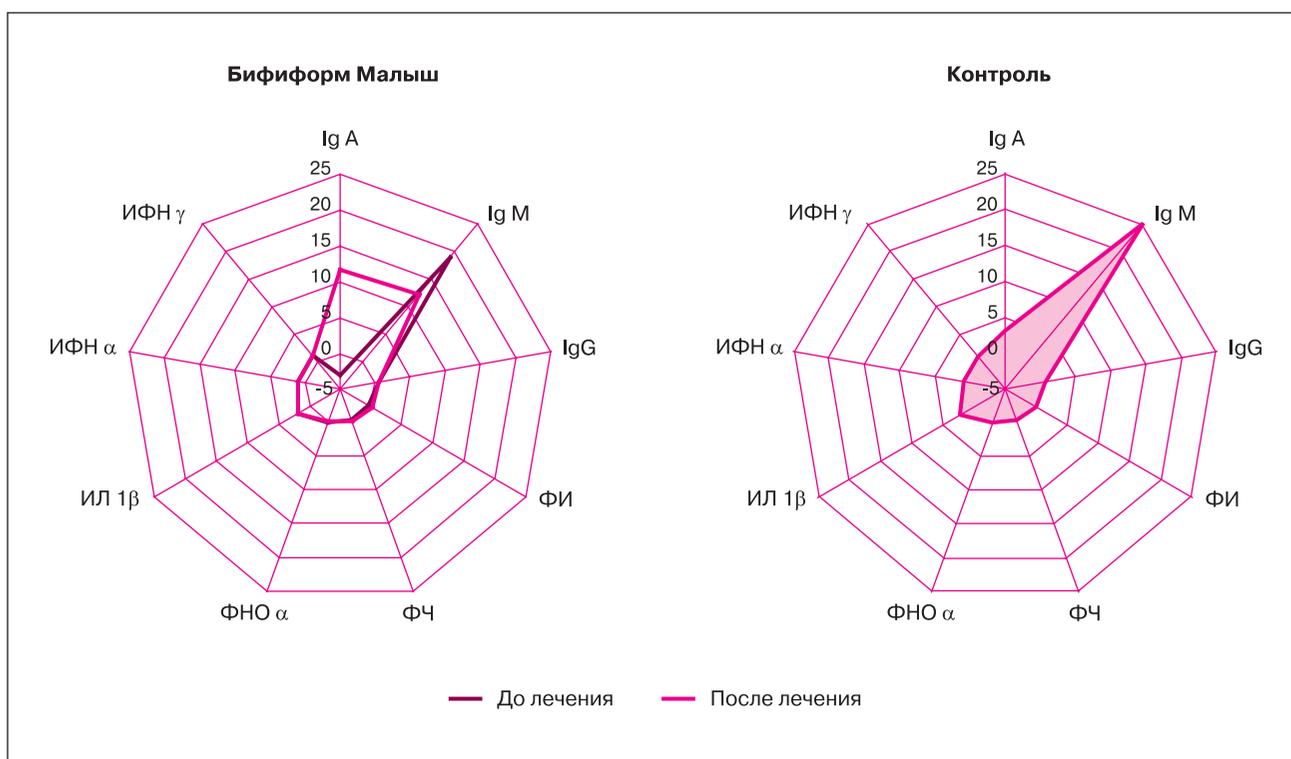
У 77,8% детей выявлено снижение фагоцитарного индекса и у 100% детей — снижение в 1,5 раза фагоцитарного числа в первые дни болезни. Так, средний показатель фагоцитарного индекса (%) составил 40 [36–50], Me [Q1; Q3] при норме 50–70; фагоцитарного числа (микробных тел) — 3 [2,4–3,3], Me [Q1; Q3] при норме 4–7.

При ротавирусной инфекции дефицит фагоцитоза у 81,6% больных коррелирует со слабой системной продукцией ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$ , что обусловлено, вероятно, иммуносупрессивным действием вируса в остром периоде болезни [5].

Проведен раздельный анализ продукции интерферонов (ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$  в сыворотке, спонтанных и индуцированных) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ 1 $\beta$ , ФНО  $\alpha$ , ИЛ 6, ИЛ 8) — медиаторов клеточного иммунитета. Согласно полученным результатам, в острый период ОКИ наиболее значимые изменения связаны с выраженной стимуляцией синтеза провоспалительного монокина ИЛ 1 $\beta$  — регулятора Th 1 типа клеточного ответа. Выявлена корреляция между кратностью повышения ИЛ 1 $\beta$  и выраженностью лихорадки, эксикоза и кратности рвоты. Однако достоверной связи степени повышения уровня ИЛ 1 $\beta$  и тяжести болезни в целом не установлено.

Сравнительный анализ основных клинических симптомов ОКИ в зависимости от уровней ИЛ 1 $\beta$  и ИЛ 6 в крови выявил, что у 47,8% детей с повышенным уровнем ИЛ 1 $\beta$  и ИЛ 6 в крови отмечалась лихорадка выше 39°, что достоверно чаще, чем у детей с высоким уровнем ИЛ 1 $\beta$  и нормальным уровнем ИЛ 6 ( $p = 0,013$ ). У 69,6% детей с по-

**Рис.** Сравнительная оценка иммунологических показателей (в сыворотке крови) в динамике ОКИ на фоне лечения препаратом «Биформ Малыш»



**Примечание:**

ФЧ — фагоцитарное число; ФИ — фагоцитарный индекс.

вышенным уровнем ИЛ 1 $\beta$  в сыворотке и нормальным уровнем ИЛ 6 болезнь протекала с лихорадкой до 38° ( $p < 0,0001$ ), кратностью рвоты и стула до 5 раз (81,0% и 77,2% соответственно). В связи с этим ИЛ 1 $\beta$  и ИЛ 6 можно рассматривать в качестве маркеров синдрома интоксикации при ОКИ в остром периоде болезни.

Повышение ИЛ 1 $\beta$  выявлено у детей всех возрастных групп, однако диапазон различий у детей старше 7 лет был значительно шире (от 123,6 пкг/мл до 2073 пкг/мл) и зависел от тяжести заболевания: при тяжелых формах средний показатель ИЛ 1 $\beta$  был в 8 раз выше нормы (406,97 пкг/мл), при легкой форме — в 2–4 раза (201,56 пкг/мл).

При инвазивном типе диареи у 88,3% детей выявлено повышение уровня ИЛ 8 в 1,5 раза (77,3 пкг/мл), что не отмечено ни в одном случае при вирусных диареях и является характерным для бактериальной инфекции. Повышение ИЛ 8 у всех детей сочеталось с ростом ИЛ 1 $\beta$  в 4 раза и более.

В острый период ротавирусной инфекции выявлен дефицит ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$  индуцированных у 78,8% и 83,6% детей (63,45 пкг/мл и 508,2 пкг/мл соответственно при норме 100–500 пкг/мл и 1000–5000 пкг/мл) независимо от возраста, что указывает на недостаточность противовирусного иммунитета в ответ на антигенную вирусную нагрузку в острый период болезни.

Определение особенностей иммунологических изменений в динамике течения ОКИ вирусной этиологии на 5–6-й день у 43 детей контрольной группы в возрасте от 5 мес до 14 лет показало, что в период ранней реконвалесценции у всех детей спонтанно повышался уровень IgA с 0,72 г/л до 1,09 г/л ( $p < 0,05$ ), сохранялся высокий уровень IgM. Динамические изменения показателей иммуноглобулинов в крови коррелировали со снижением уровня секреторного IgA в копрофильтратах с 0,58 мг/мл до 0,42 мг/мл, что отражает процессы купирования воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования гуморального иммунитета и антителообразования.

При этом у 72,8% детей контрольной группы в период ранней реконвалесценции кишечной инфекции сохранялись низкие показатели активности фагоцитоза, у 80,5% — высокий уровень ИЛ 1 $\beta$  в крови (272,2 (90,7–625,3) в 1–2 дни болезни и 357,9 (128–1060) в 5–6-й дни болезни,  $p = 0,02$ ), что связано с отставанием антигенспецифического иммунного ответа, достигающего своего максимального значения лишь ко 2–3-й неделе реконвалесценции [3].

При изучении характера динамики уровня интерферонов при вирусных диареях оказалось, что у всех детей уровни спонтанных и сывороточных ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$  сохранялись в пределах нормы, показатели индуцированных ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$  оставались ниже нормы у 75,2% и 80,4% больных соответ-

## ДЛЯ ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ МАЛЫША



- **Бифиформ Малыш** разработан датскими специалистами с учетом потребностей детского организма
- **Бифиформ Малыш** является источником полезных пробиотических лакто- и бифидобактерий
- **Бифиформ Малыш** выпускается в виде порошков (прием с 1-го года) и жевательных таблеток (прием с 2-х лет) с приятным вкусом, без сахара и красителей

**Ferrrosan**

[www.bifiform.ru](http://www.bifiform.ru)

Производитель: "Ферросан А/С", Дания

Св - во о Государственной Регистрации: 77.99.25.3.У.1938.8.04 от 28.08.2004

Перед употреблением ознакомьтесь с этикеточной надписью

ственно (менее 100 пкг/мл и 1000 пкг/мл соответственно, при норме 100–500 пкг/мл и 1000–5000 пкг/мл соответственно).

Сохранение низкого уровня  $\alpha$  и  $\gamma$  ИФН индуцированных при клиническом выздоровлении может свидетельствовать о низкой функциональной активности интерферонов и длительности процессов иммуносупрессии, что является обоснованием выбора тактики иммунобиологической терапии с применением пробиотиков как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции.

Результаты исследования по изучению эффективности иммунобиологической терапии ОКИ вирусной этиологии с применением комбинированного пробиотика «Бифиформ Малыш» показали, что на фоне его применения сокращается длительность диареи, интоксикации, абдоминального синдрома в целом на 0,4–0,8 дня. При приеме препарата отмечалась нормализация стула в более ранние сроки (на 3-й день лечения диарея купирована у 36,4%, на 4–5-й день — у 63,6% детей).

Выявлено позитивное влияние пробиотика на показатели клеточного звена иммунитета: достоверно повышался фагоцитарный индекс ( $p = 0,033$ ), фагоцитарное число,

уровень IgA в крови ( $p = 0,006$ ). Уровень иммуноглобулина М сохранялся повышенным, однако достоверно ниже, чем в контроле ( $p = 0,037$ ). При этом не отмечено достоверного влияния на динамику уровня цитокинов (см. рис.). Таким образом, на основании полученных результатов, установлено, что при ОКИ, независимо от типа диареи, тяжести и периода болезни, отмечается недостаточная продукция индуцированного ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$ , а также снижение показателей активности фагоцитоза, что свидетельствует о качественном дефекте острофазного иммунного ответа и дефиците клеточного звена иммунитета, играющих важную роль в иммунопатогенезе ОКИ. Целесообразно назначение комбинированного пробиотика «Бифиформ Малыш», оказывающего клинико-иммунологический эффект при вирусных диареях у детей: применение «Бифиформ Малыш» в остром периоде ОКИ вирусной этиологии выявило достоверное влияние препарата на сокращение клинических симптомов диареи на фоне активации исходно сниженных показателей фагоцитоза и фагоцитарного индекса, повышения уровня IgA в крови, что позволяет сделать вывод о целесообразности его назначения в комплексной терапии при вирусных диареях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорович М.С. Клинико-иммунологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — С. 148.
2. Куприна Н.П. и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста. Материалы Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 101.
3. Мартынова Г.П. Клинико-иммунологические нарушения при кишечных инфекциях у детей и методы их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Красноярск, 2003. — С. 425.
4. Чубенко Г.И. Микробиологические, иммунологические и аллергологические аспекты кишечных инфекций у детей и пути их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Владивосток, 2000. — С. 392.
5. Пшенисова А.С., Дарджания Р.А. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей. Материалы Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 161–162.
6. Руководство по детским инфекционным болезням. Феклисова Л.В.: Главы по ротавирусной инфекции. — М.: Медицина, 1999. — С. 454–462.
7. Yeung C.Y., Lee H.C., Lin S.P. et al. Serum cytokines in differentiating between viral and bacterial enterocolitis // *Ann. Trop. Paediatr.* — 2004. — V. 24, № 4. — P. 337–343.
8. Bass D.M. Interferon gamma and interleukin 1, but not interferon alfa, inhibit rotavirus entry, into human intertinal cell lines // *Gastroenterology.* — 1997. — V. 113, № 1. — P. 81–89.
9. Михайлова Е.В., Тихомирова О.В., Шульдяков. Ротавирусная инфекция у детей. Многоцентровое контрольно-сравнительное исследование. — С-Пб., 2007. — С. 44.
10. Тихомирова О.В. и др. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // *Детские инфекции.* — 2003. — № 3. — С. 7–10.
11. Jiang Z.D., DuPont H.L., Garey K. et al. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with *Clostridium difficile* diarrhea // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — V. 101, № 5. — P. 1112–1116.
12. Azim T., Zaki M.H., Podder G. et al. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarrhea // *J. Med. Virol.* — 2003. — V. 69, № 2. — P. 286–295.
13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: ГРАНТЬ, 1998. — Т. 1. — С. 288.
14. Johansen K., Hinkula, Espinoza F. Humoral and cell-mediated immune responses in human to te NSPH enterotoxin of rotavirus // *J. Med. Virol.* — 1999. — V. 59, № 3. — P. 369–377.
15. Li Y., Reichenstein K., Ullrich R. et al. Effect of in situ expression of human interleukin 6 on antibody responses against *Salmonella typhimurium* antigens // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2003. — V. 15; 37 (1–2). — P. 135–145.
16. Blum S., Schiffrin E.J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: Implications for probiotic bacteria? In: *Probiotics and prebiotics: where are we going?* — G.W. Tannock (ed.). Caister Academic press, 2002. — № 10. — P. 311–329.
17. Гуссоева И.Г., Рамонова А.М., Ботвиньева В.В. и соавт. // Динамика концентрации цитокинов в крови у детей с острыми кишечными инфекциями на фоне антибактериальной терапии. Материалы научно-практической конференции педиатров России — 2005. — С. 32.
18. Angel J., France M.A., Greenberg H.B. Lack of a role for type I and type II interferons in the resolution of rotavirus-induced diarrhea, and infection in mice // *J. Interferon. — Cytokine Res.* — 1999. — V. 19, № 6. — P. 655–659.
19. Stoycheva M.V., Murdjeva M.A. Serum levels of interferon-gamma, interleukin 12, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin 10, and bacterial clearance in patients with gastroenteric *Salmonella* infection // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — P. 37, № 1. — P.11–14.
20. Sinha A.K., Bagchi A.K. Cytokine release induced by killed bacteria associated with anti-IFN-gamma antibody in *Shigella* infection // *Cytokine.* — 2005. — V. 21; 31 (2). — P. 87–93.
21. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. Методическое пособие. — М., 2001. — С. 32.
22. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30, Suppl. 2. — S2–S7.
23. Bai A.P. et al. Probiotics inhibit TNF $\alpha$ -induced interleukin 8 secretion of NT29 cells // *J. Gastroenterology.* — 2004. — V. 10, № 3. — P. 155–157.
24. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* — 2003. — № 143. — P. 754–758.
25. Savino F. et al. *Lactobacillus reuteri* (Американский тип культуры 55730) в сравнении с симетиконом в лечении младенческих коликов: перспективное рандомизированное исследование // *Pediatric.* — 2007. — № 119. — P. 124–130.