

I.I. Незгода, д.м.н., професор, зав. кафедри,
О.В. Боднарюк, к.м.н.
 кафедра дитячих інфекційних хвороб
 Вінницький національний медичний університет
 імені М.І. Пирогова



Д.м.н., професор
 I.I. Незгода



К.м.н.
 О.В. Боднарюк

Патогенетичні та клініко-імунологічні ефекти *Saccharomyces boulardii* при ротавірусній інфекції у дітей

Нині в усьому світі на перший план серед гострих кишкових інфекцій (ГКІ) виходять секреторні діареї, збудниками яких переважно є віруси, і серед них вагоме місце належить ротавірусу [1–3]. Так, за даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється до 180 млн діарейних захворювань ротавірусної етіології. Особливу небезпеку ротавірусна інфекція (РВІ) створює для дітей віком до 5 років [4]. Згідно з даними Centers for Disease Control and Prevention [CDC, 2011], серед госпіталізованих з приводу ГКІ дітей ротавірус виділяється у 25–47%. Близько 527 тис. дітей у цьому віці у світі щороку помирає від ротавірусної діареї [5]. Значна поширеність РВІ, висока частота розвитку тяжких і ускладнених її форм, летальність серед дітей раннього віку ставлять цю проблему в ряд найбільш соціально значущих [6, 7].

В даний час досить широко описані особливості клінічного перебігу РВІ у дітей, існує багато різноманітних схем лікування. Однак, враховуючи високий рівень захворюваності серед дітей, відсоток госпіталізації і тяжкого перебігу, а також високий рівень смертності, існує необхідність більш детального вивчення патогенезу даного захворювання. Це дасть змогу диференційовано підходити до створення нових ефективних схем лікування хвороби і зменшити кількість тяжких, а найважливіше – летальних випадків РВІ.

Так, для процесів травлення велику роль відіграють кишкові мембранозв'язані ферменти, що локалізуються в ділянці апікальної мембрани мікроворсинок щіткової кайми ентероцитів, у яких вони синтезуються та

виконують заключну стадію гідролізу нутрієнтів (тобто мембранне травлення) [8]. При РВІ окремої уваги заслуговує дослідження такого ферменту, як лужна фосфатаза (ЛФ) [9], яка, на відміну від дисахаридаз (лактази, сахарази та мальтази), вивчалась істотно менше. Ще менше досліджено роль кишкової ЛФ в процесах засвоєння їжі, зв'язок змін рівня кишкової ЛФ з тяжкістю стану при РВІ та шляхи корекції порушень, що спостерігаються.

Особливий інтерес дослідників викликає також проблема імунологічних змін під час розвитку захворювання, адже одним із факторів, що визначає тяжкість хвороби, тривалість, наслідки, термін санації від збудника, є стан імунної системи організму [10, 11]. До теперішнього часу не дана комплексна оцінка гуморального імунітету при РВІ, не уточнений характер змін і не розроблені шляхи корекції при імунологічних порушеннях, що виникають на фоні захворювання. Серед факторів гуморального імунітету потребує вивчення секреторний імуноглобулін А (sIgA) як показник місцевого імунітету [12]. Існує думка, що саме він являє собою важливу першу лінію захисту проти проникаючих патогенів, перешкоджає адгезії збудників на епітелії та стимулює атаку цитотоксичних клітин у разі локальної інвазії [13, 14].

Тактика лікування при РВІ включає застосування дієтотерапії (безлактозна або низьколактозна дієта), оральну регідратацію, призначення протівірусних препаратів (КІП, кіпферон, арбідол, віферон), пробіотиків і енеросорбентів [11, 16, 17]. З різноманіття

представлених препаратів останнім часом актуальності набувають пробіотики. У літературі є вказівки, що пробіотики мають переваги перед іншими препаратами у зв'язку з позитивним впливом на перебіг вірусних гастроентеритів (ГЕ) [18, 19].

Патофізіологічним обґрунтуванням їх застосування у хворих з вірусними ГЕ служить той факт, що штами, які входять до складу пробіотиків, безпосереднім чином беруть участь у процесах травлення, обміні речовин, детоксикації та імуногенезі [20, 21]. Проведені дослідження, а також той позитивний ефект, який чинять пробіотики при діарей, стали приводом для включення цих препаратів до стандартів лікування при ГКІ (the Guidelines For the Management of Acute Gastroenteritis) як додаток до регідраційної терапії [22].

Проводилася оцінка багатьох штамів пробіотиків, але переконливі докази ефективності мають лише кілька з них. Тільки *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* і *Saccharomyces boulardii* є штамами, які добре вивчені, пройшли тестування і зарекомендували себе як найбільш ефективні в лікуванні діареї [23, 24]. У разі РВІ заслуговує на увагу використання саме *S. boulardii*, що належать до групи самоелімінуючих пробіотиків природного походження [25, 26]. Ці мікроорганізми конкурують з представниками нормальної мікрофлори кишечника. Водночас для них характерний прямий мікробний антагонізм по відношенню до патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, які порушують мікробіоценоз кишечника.

Крім антимікробної дії *S. boulardii* мають інші надзвичайно важливі властивості, які дали змогу нам використати їх для лікування саме РВІ [26, 27]:

- підвищення ферментативної активності за рахунок підвищення активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази);
- посилення неспецифічного імунного захисту в результаті збільшення продукції sIgA та секреторних компонентів інших імуноглобулінів;
- антиоксидантна дія, яка обумовлена продукцією протеаз, що розщеплюють токсини, покращують трофіку слизової оболонки тонкого кишечника в результаті вивільнення сперміну та спермідину;
- антисекреторний ефект завдяки зниженню утворення цАМФ в ентероцитах [28].

Доведені у різних дослідженнях імунобіологічні ефекти *S. boulardii* є обґрунтуванням для включення в комплекс терапії ГКІ ротавірусної етіології препаратів, що містять ці мікроорганізми.

Мета дослідження: вивчити клініко-імунологічні та патогенетичні ефекти *S. boulardii* в комплексному лікуванні хворих на РВІ.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова проведена робота з вивчення патогенетичної та клініко-імунологічної ефективності застосування *S. boulardii* у вигляді препарату Ентерол у комплексному лікуванні РВІ у дітей. За період з травня 2007 р. по квітень 2008 р. у Вінницькій обласній дитячій інфекційній лікарні під спостереженням перебувала 121 дитина з РВІ віком від 0 до 4 років. Серед обстежених 82,8% випадків (101 пацієнт) склали діти із середньотяжким ступенем хвороби, 21 (17,2%) пацієнт мав тяжкий ступінь. Вікова

структура була такою: 34 (28%) пацієнта – діти першого року життя, 58 (48%) – від 1 до 2 років, 20 (16%) – від 2 до 3 років та 10 (8%) дітей – від 3 до 4 років.

Більшість пацієнтів (74,6% – 91 дитина) госпіталізовані в першу добу захворювання. Уточнення діагнозу проводилося за допомогою СИТО TEST ROTA (виробництво ACON Laboratories, США) та ІФА з використанням системи «Ротавірус-антиген-ІФА» (м. Дніпропетровськ, Україна). Імунологічне обстеження включало дослідження рівня sIgA в слинній рідині у 50 хворих на РВІ дітей та в копрофільтратах у 62 пацієнтів на 1-шу–3-тю добу хвороби та у період ранньої реконвалесценції на 5–6-ту добу захворювання методом ІФА («Вектор-Бест», м. Новосибірськ). Для поглиблення розуміння патогенезу РВІ у дітей вивчалась активність кишкової ЛФ в копрофільтратах у 28 хворих в динаміці захворювання та у 20 здорових дітей (використовували фотокалориметричне дослідження із застосуванням реактивів для визначення ЛФ, вироблених ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», м. Дніпропетровськ).

Лікування хворих на РВІ проводили згідно з протоколами лікування ГКІ та доповненням, затвердженим наказом МОЗ України від 10.12.2007 р. № 803. Під час проведення наукового дослідження обстежуваний контингент хворих включав дітей, які були госпіталізовані в першу добу захворювання та розподілені на 2 групи. Першу, контрольну групу, склали 42 дитини, які при госпіталізації до стаціонару отримували базисну терапію відповідно до протоколів лікування. Другу, основну групу, склали 41 дитина, які отримували крім базисної терапії *S. boulardii* у вигляді препарату Ентерол (виробник – Biocodex Lab., Франція). Препарат застосовували з першої доби госпіталізації відповідно до віку: діти віком до 1 року отримували по 125 мг (½ пакетика) 2–3 рази на добу, діти старші 1 року – по 250 мг (1 пакетик) 2 рази на добу. Курс лікування Ентеролом становив від 3 до 5 днів. Препарат відміняли через 2 доби після нормалізації випорожнень. Всі діти були виписані зі стаціонару з клініко-лабораторним одужанням, не зареєстровано жодного летального випадку.

Вивчення ефективності запропонованих схем лікування РВІ проводили за наступними критеріями: клінічний аналіз динаміки та тривалості основних симптомів захворювання; оцінка лабораторних показників таких досліджень, як загальний аналіз крові, копроцітограма на початку та в динаміці захворювання; строки виділення вірусу; динаміка рівня sIgA в слинній рідині, копрофільтратах та ЛФ в копрофільтратах; необхідність призначення та тривалість інфузійної терапії, а також тривалість захворювання. Досліджувані групи порівняння за віком, статтю та тяжкістю стану були репрезентативними. Статистичний аналіз проводився з використанням пакету програм STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі наукового дослідження виявлено, що **основними клінічними проявами** захворювання були висока температура тіла, блювання, діарея, симптоми ексікозу та токсикоку. Тривалість симптомів, залежно від виду терапії, представлена в табл. 1.

Порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що у хворих основної групи швидше, ніж контрольної, зникали симптоми інтоксикації та ознаки диспепсичного синдрому. Так, у дітей основної

Таблиця 1. Порівняльна характеристика тривалості основних клінічних симптомів РВІ у дітей

Симптоми	Тривалість в добах (M±m)		
	Основна група, n=42	Контрольна група, n=41	p
Висока температура тіла	2,50±0,20	3,00±0,22	>0,05
Блювання	1,40±0,14	1,90±0,15	<0,05
Діарея	5,30±0,31	7,40±0,48	<0,001
Ексікоз	2,00±0,19	2,70±0,21	<0,05
Токсикоз	3,90±0,28	5,30±0,38	<0,01
Інфузійна терапія	1,44±0,50	3,20±0,68	<0,01
Тривалість захворювання	5,90±0,31	8,00±0,47	<0,001

Примітка: $p < 0,05$ – достовірна різниця між тривалістю симптомів у основній та контрольній групах.

групи блювання припинялось достовірно швидше, ніж у дітей контрольної групи (1,40±0,14 доби проти 1,90±0,15 при $p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що тривалість діареї у пацієнтів на тлі прийому Ентеролу скорочується більш ніж на 2 доби порівняно з пацієнтами контрольної групи і становить 5,3±0,31 доби проти 7,40±0,48 ($p < 0,001$). Кращою в основній групі була і динаміка частоти випорожнень.

Як видно з рис. 1, у дітей основної групи з 2-ї доби хвороби кількість випорожнень почала поступово зменшуватись і до 5-ї доби нормалізувалась, складаючи 1–2 рази на добу, в той час як у дітей контрольної групи до 5-ї доби захворювання кількість випорожнень перевищувала 4 рази на добу, а нормалізація відбулася лише на 8-му добу хвороби, тобто на 2 доби пізніше, ніж у дітей основної групи.

У більшості пацієнтів основної групи (78,6%) вже на 3-тю добу лікування зникали ознаки ексікозу, що майже на 1 добу раніше, ніж у дітей контрольної групи (2,0±0,19 доби проти 2,70±0,21; $p < 0,001$). Зникнення ознак токсикозу у хворих основної групи відбувалося в середньому за 3,90±0,28 доби, що майже на 1,5 доби раніше, ніж у хворих контрольної групи, де тривалість симптомів токсикозу становила 5,30±0,38 доби ($p < 0,01$).

Окрім вивчення динаміки клінічних симптомів РВІ ми провели також **аналіз лабораторних даних** у досліджуваних групах. Так, порівняння показників загального аналізу крові на 1-шу–3-тю та 5–6-ту добу захворювання на основі визначення достовірності за критерієм Манна–Уїтні не виявило суттєвої різниці у групах порівняння в показниках гемограми на 1-шу–3-тю добу та в динаміці на 5–6-ту добу захворювання ($p > 0,05$). При аналізі

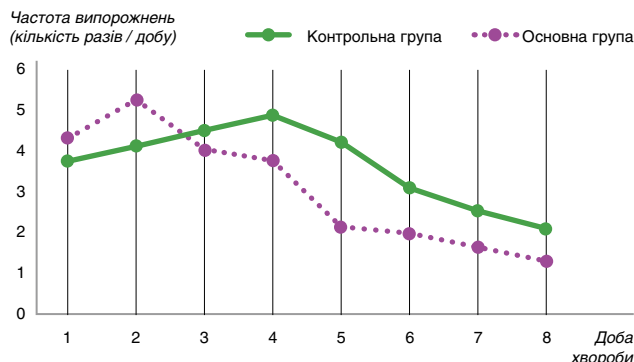


Рис. 1. Динаміка частоти випорожнень у хворих на РВІ в процесі лікування

копрологічних показників у групах порівняння виявлені порушення у 100% хворих в перші 3 доби захворювання, при цьому у більшості хворих обох груп порівняння характер копрологічних змін був однаковий: ознаки ферментативної недостатності у вигляді підвищеного вмісту крохмалю, неперетравленої клітковини та нейтрального жиру за відсутності ознак запального процесу (табл. 2).

Для оцінки динаміки цих показників на 5–6-ту добу захворювання здійснили повторне копрологічне дослідження, де виявлено наступне: у динаміці захворювання кількість хворих, які мали стеаторею, в основній групі стала достовірно нижчою, ніж у контрольній ($p < 0,05$); кількість дітей, у яких до 5–6-ї доби захворювання зберігалась амілорея, в основній групі була значно меншою, ніж у групі контролю, що становило 33,3% та 81,0% відповідно ($p < 0,05$); в обох групах у динаміці захворювання зменшилась кількість дітей, у яких виявляли перетравлену та неперетравлену клітковину, а також м'язові волокна, але у хворих основної групи динаміка цих показників була значно кращою. Проведений аналіз даних копроцитограми показав, що у 61,1% дітей, які отримували *S. boulardii*, до 5–6-ї доби захворювання відбулась повна нормалізація показників копроцитограми, в той час як ознаки ферментативної недостатності в контрольній групі дітей до 5–6-ї доби хвороби зникли повністю лише у 19%.

З'ясувавши клініко-лабораторні особливості у групах порівняння, провели **аналіз частоти елімінації збудника з кишечника**. При дослідженні випорожнень методом ІФА в динаміці захворювання встановлено, що близько 38% хворих контрольної групи мали ротавірус в калі на 5–6-ту добу хвороби, в той час як серед хворих основної групи кількість таких дітей була в 2 рази меншою та становила 17% (рис. 2).

Виразений клініко-лабораторний ефект при лікуванні хворих на РВІ із застосуванням Ентеролу став підґрунтям для аналізу патогенетичних механізмів впливу даного пробіотика. Ефективність впливу на патогенетичні ланки розвитку РВІ оцінили за **динамікою рівня місцевого імунітету та рівня відновлення ферментативної активності гідролаз тонкого кишечника**. Рівень місцевого імунітету травного тракту оцінювали за концентрацією sIgA в слинній рідині та копрофільтратах. Ферментативна активність вивчалась за активністю ЛФ в копрофільтратах та динамікою копрологічних показників.

Як видно з табл. 3, на початку захворювання (1-ша–3-тя доба) як у дітей контрольної, так і основної групи відбулося достовірне підвищення рівня sIgA в слинній рідині відносно здорових дітей ($p < 0,05$), тоді як між собою ці показники суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$).

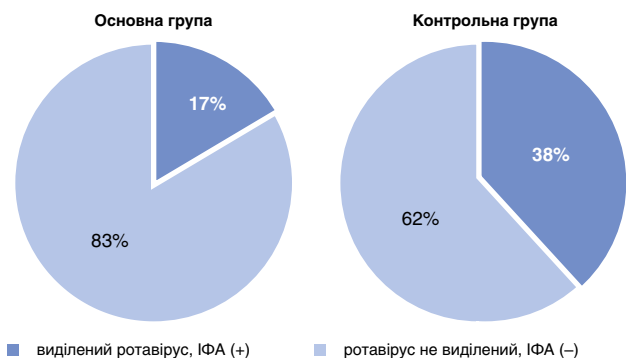


Рис. 2. Розподіл хворих залежно від виділення збудника за допомогою методу ІФА на 5–6-ту добу захворювання у групах порівняння

Таблиця 2. Характеристика показників копроцитограми у групах порівняння хворих на РВІ в динаміці захворювання

Ознаки	1-ша–2-га доба хвороби				5–6-та доба хвороби			
	Основна група, n=30		Контрольна група, n=34		Основна група, n=18		Контрольна група, n=21	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нейтральний жир: відсутній наявний	10 20	33,3 66,7	13 21	38,2 61,8	14 4	77,8** 22,2	5 16	23,8** 76,2
Клітковина: відсутня наявна	13 17	43,3 56,6	18 16	52,9 47,1	15 3	83,3 16,7	14 7	66,7 33,3
М'язові волокна: відсутні наявні	22 8	73,3 26,7	29 5	85,3 14,7	15 3	83,3 16,7	18 3	85,7 14,3
Крохмаль: відсутній наявний	1 29	3,3 96,7	2 32	5,9 94,1	12 6	66,7 33,3**	4 17	19,0 81,0**
Слиз: відсутній наявний	5 25	16,7 83,3*	5 29	14,7 85,3	11 7	61,1 38,9*	5 16	23,8 76,2
Лейкоцити: ≤10 у полі зору >10 у полі зору	19 11	63,3 36,7	23 11	67,6 32,4	13 5	72,2 27,8	14 7	66,7 33,3
Еритроцити: відсутні наявні	30 –	100 –	33 1	97,1 2,9	18 –	100 –	21 –	100 –
Епітелій: відсутній наявний	17 13	56,6 43,3	27 7	79,4 20,6	15 3	83,3 16,7	15 6	71,4 28,6

Примітка: *статистично значима різниця ($p < 0,05$) в межах груп порівняння; **статистично значима різниця ($p < 0,05$) між групами порівняння.

Таблиця 3. Рівень sIgA в біологічних рідинах здорових дітей та групах порівняння хворих на РВІ дітей у динаміці захворювання

sIgA	Здорові діти		1-ша–3-тя доба хвороби				5–6-та доба хвороби			
	Основна група		Контрольна група		Основна група		Контрольна група			
	n	Me [C25–C75]	n	Me [C25–C75]	n	Me [C25–C75]	n	Me [C25–C75]	n	Me [C25–C75]
Слинна рідина	57	113 [91–138]	24	169* [141,5–189]	26	174,5* [142–202]	24	110,5** [92–124]	26	146 [101–184]
Копро-фільтрати	67	29,75** [23,3–39,6]	31	22,5* [15,3–28,6]	31	21,75* [13,9–28,8]	31	32,9 [31,1–43,2]	31	25,98* [21,9–29,9]

Примітка: *статистично достовірна різниця порівняно зі здоровими дітьми; **статистично достовірна різниця порівняно з групою контролю.

Як у дітей контрольної, так і основної групи в динаміці захворювання (на 5–6-ту добу) відбулося зниження показників sIgA в слинній рідині, але в дітей основної групи цей рівень став достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дітей основної групи рівень sIgA досяг показників здорових дітей, у той час як у дітей контрольної групи він все ще залишався вищим, ніж у здорових дітей.

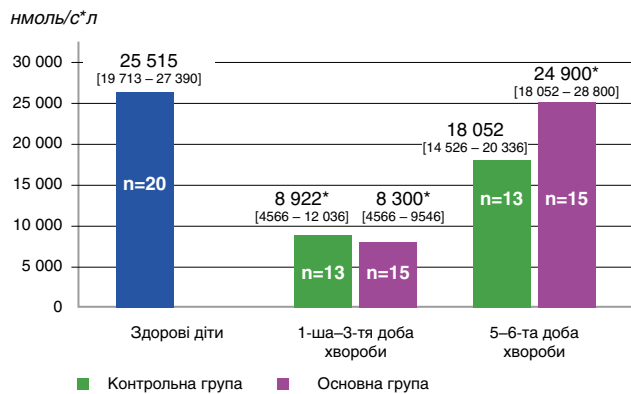
Як видно з даних, наведених у табл. 3, показники sIgA в копрофільтратах на 1-шу–3-тю добу хвороби у дітей контрольної і основної групи не мали статистично достовірної різниці ($p > 0,05$). У той самий час рівень sIgA в копрофільтратах хворих на РВІ як у дітей контрольної, так і основної групи на початку захворювання (1-ша–3-тя доба) був достовірно нижчим, ніж у здорових дітей. У динаміці (на 5–6-ту добу хвороби) рівень sIgA в копрофільтратах підвищувався у дітей основної та контрольної груп. Але у дітей основної групи він збільшився істотно вище, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,01$) та сягнув рівня здорових дітей, у той час як у дітей контрольної групи

відбувся незначний приріст рівня sIgA в копрофільтратах до 5–6-ї доби захворювання, і цей показник залишався достовірно нижчим, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$).

Як видно з рис. 3, активність ЛФ була практично однаковою на початку захворювання у дітей основної та контрольної груп і при цьому була достовірно нижчою, ніж у здорових дітей ($p < 0,001$). Слід зазначити, що в дітей основної групи активність ЛФ значно зросла в динаміці захворювання та вже на 5–6-ту добу хвороби досягла рівня здорових дітей, в той час як у дітей контрольної групи активність цього ферменту відновлювалась повільно і на 5–6-ту добу захворювання залишалась достовірно нижчою, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$) та здорових дітей ($p < 0,05$).

Оскільки ЛФ є одним із ферментів, який забезпечує пристінкове травлення в шітковій каймі ентероцитів за рахунок регуляції абсорбції жиру, відновлення її активності сприяє покращенню травлення. Це підтверджує аналіз копрологічних порушень, який наведений у табл. 2.

При аналізі ефективності запропонованих схем лікування встановили, що 18 (42,9%) дітей основної групи



Примітка: *статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) зі здоровими дітьми; **статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою.

Рис. 3. Активність ЛФ (нмоль/с·л) у копрофільтратах хворих на РВІ в динаміці захворювання у групах порівняння та здорових дітей

та 20 (48,8%) пацієнтів контрольної групи потребували інфузійної терапії. Тільки 12 (21,8%) дітям основної групи було потрібно продовжувати інфузійну терапію більше доби, у той час як у дітей контрольної групи повторної інфузійної терапії потребувала більшість хворих (16 дітей; 39,0%). Тривалість інфузійної терапії у дітей основної групи становила $1,44 \pm 0,50$ доби, що в 2 рази менше, ніж у дітей контрольної групи, де необхідність в інфузійній терапії зберігалася до $3,2 \pm 0,68$ доби, при $p < 0,01$.

Швидка динаміка основних симптомів захворювання у дітей основної групи, а також швидша нормалізація клініко-лабораторних показників дали змогу зменшити тривалість захворювання з $8,00 \pm 0,47$ доби у дітей контрольної групи до $5,90 \pm 0,31$ доби у дітей основної групи, що на 2 доби менше, $p < 0,001$ (див. табл. 1).

Висновки

1. ГКІ є однією з важливих проблем сучасної інфектології. Серед них переважають вірусні діареї, де РВІ є провідним етіологічним агентом.

2. При застосуванні *S. boulardii* у вигляді препарату Ентерол у комплексному лікуванні хворих швидше відбувалось покращення загального стану, зникали симптоми інтоксикації та основні симптоми захворювання, особливо вираженість і тривалість діарейного синдрому; тривалість інфузійної терапії скоротилась у 2 рази.

3. У хворих на тлі прийому Ентеролу покращувалось травлення, спостерігалась швидка нормалізація рівня sIgA в слинній рідині та копрофільтратах, а також активності ЛФ у копрофільтратах. Все це сприяло одужанню хворих та швидкій елімінації збудника у 83% хворих.

4. Проведені дослідження з використання препарату Ентерол у комплексному лікуванні ротавірусного ГЕ у дітей свідчать про ефективність та доцільність застосування цього препарату при даній патології.

Література

1. Андрейчин М.А. Эффективность смекты у лечении хворих на інфекційні діареї / М.А. Андрейчин // Інфекц. хвороби. — 2007. — № 1. — С. 69–72.
2. Новокшинов А.А. Клиническая эффективность этиопатогенетической терапии энтеросорбентами острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшинов, Н.В.Соколова // Педиатрия. — 2009. — № 1. — С. 41–43.
3. Асилова М.У. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей / М.У. Асилова, Э.И. Мусабаев, Г.Б. Убайдуллаева // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 56–59.

4. Real-world Impact of Rotavirus Vaccination / M.M. Patel, D. Steele, J.R. Gentsch [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2011. — Vol. 30, № 1. — P. S1–S5.

5. WHO Rotavirus surveillance worldwide — 2009 / World Health Organization // Weekly Epidemiol. Rec. — 2011. — Vol. 86, № 18. — P. 174–176.

6. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive summary / A. Guarino, F. Albano, S. Ashkenazi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — Vol. 46. — S. 81–122.

7. Parashar U. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / U.D. Parashar, J.P. Alexander, R.I. Glass; Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Recomm. Rep. — 2006. — Vol. 55 (RR-12). — P. 1–13.

8. Валенкевич Л.Н. Клиническая энтерология / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова. — СПб., 2001. — 288 с.

9. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition / R.F. Goldberg, W.G. Austen, Jr., X. Zhang [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 532–542.

10. Immunology of Gut Mucosal Vaccines / M.F. Pasetti, J.K. Simon, M.B. Szein, M.M. Levine // Immunol. Rev. — 2011. — Vol. 239, № 1. — P. 125–148.

11. Мазанкова Л.Н. Иммунологические эффекты комбинированных пробиотиков при вирусных диареях у детей / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова // Педиатрия. — 2011. — № 4. — С. 16–20.

12. Mucosal Immunology / J. Mestecky, M.E. Lamm, W. Strober [et al.]. — USA: Third Edition Academic Press, 2004. — 2064 p.

13. Mantis N.J. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut / N.J. Mantis, N. Rol, B. Corthésy // Mucosal Immunology. — 2011. — Vol. 4, № 3. — P. 603–611.

14. Johansen F.E. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate pIgR expression and its role in mucosal immunity / F.E. Johansen, C.S. Kaetzel // Mucosal Immunol. — 2011. — Vol. 4, № 6. — P. 598–602.

15. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Е.А. Дондурей, Л.В. Осидак, Е.Г. Головачева [и др.] // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 39–44.

16. Куличенко Т.В. Лечение и вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей / Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 42–47.

17. Место противовирусной терапии в лечении острых кишечных инфекций у детей / О.В. Тихомирова, О.И. Ныркова, И.В. Раздьяконова [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 51–55.

18. Асилова М.У. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей / М.У. Асилова, Э.И. Мусабаев, Г.Б. Убайдуллаева // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 56–59.

19. Запруднов А.М. Микробная флора кишечника и пробиотики: методическое пособие / А.М. Запруднов, Л.Н. Мазанкова. — М., 2001. — 32 с.

20. Stamatova I. Probiotics: Health benefits in the mouth / I. Stamatova, J.H. Meurman // American Journal of Dentistry. — 2009. — Vol. 22, № 6. — P. 329–338.

21. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children / G. Grandy, M. Medina, R. Soria [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2010. — Vol. 10. — P. 253.

22. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive summary / A. Guarino, F. Albano, S. Ashkenazi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — Vol. 46. — S. 81–122.

23. Клиническая эффективность пробиотика «Энтерол» в комплексной терапии ОКИ у детей / А.А. Новокшинов, Н.В. Соколова, Т.В. Бережкова, Т.С. Ларина // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 43–47.

24. 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.

25. Buts J.P. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives / J.P. Buts // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 15–18.

26. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulin in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii* / J.P. Buts, P. Bernasconi, J.P. Vaerman, C. Dive // Dig. Dis. Sci. — 1990. — Vol. 35. — P. 251–256.

27. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics / F.C. Tiago, F.S. Martins, E.L. Souza [et al.] // J. Med. Microbiol. — 2012. — Vol. 61, Pt 9. — P. 1194–207.

28. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants / N.B. Corrêa, F.J. Penna, F.M. Lima [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 53, № 5. — P. 497–501.