

10.21518/2079-701X-2017-4-19-23

М.К. БЕХТЕРЕВА, к.м.н., А.М. КОМАРОВА, А.Н. УСКОВ, д.м.н.

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В РФ:

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ТЕРАПИИ

В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Острые инфекционные диареи у детей во всем мире являются актуальной проблемой здравоохранения [1]. В 2015 г. показатель заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в Российской Федерации составил 545,89 на 100 тыс. населения, что практически не отличается от показателя 2014 г. При этом на долю ОКИ неустановленной этиологии приходится 63,44% случаев. Сохраняются выраженные различия в эффективности этиологической диагностики ОКИ на различных территориях Российской Федерации. Наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям, отмечался рост заболеваемости кампилобактериозом — на 30,3%, ротавирусной — на 14% и норовирусной — на 26,4% инфекциями [2].

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, этиология, терапия.

М.К. BECHTEREVA, PhD in medicine, A.M. KOMAROVA, A.N. USKOV, MD

Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (PRCCID)

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN IN THE RF: DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGES TODAY

Acute infectious diarrhea in children is a global healthcare challenge [1]. In 2015, the incidence of acute intestinal infections (AII) in the Russian Federation amounted to 545.89 per 100 thousand people; that is almost exactly the same as in 2014. AII of unknown etiology account for 63.44% of cases. There are still significant differences in the effectiveness of the etiological diagnosis of AII in different areas of the Russian Federation. Along with a reduction in the incidence of separate nosologies, the incidence of campylobacteriosis increased by 30.3%, rotavirus by 14% and norovirus by 26.4% [2].

Keywords: children, acute intestinal infections, etiology, therapy.

В Постановлении №7 главного государственного санитарного врача по Санкт-Петербургу от 22.10.2014 «О мерах профилактики острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге» констатируется, что внедрение в работу инфекционных стационаров города современных методов лабораторной диагностики повысило результативность расшифрованных ОКИ среди госпитализированных до 70%. Однако удельный вес этиологически расшифрованных ОКИ среди амбулаторных больных остается низким и не превышает 18—20%. Этиологическая структура ОКИ установленной этиологии представлена в 76,2% вирусными агентами, в 23,8% — бактериальными возбудителями. В структуре вирусных патогенов 72,7% составили ротавирусы, 17,7% — норовирусы.

В ходе выполнения проспективного многоцентрового исследования, проведенного в 9 крупных городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Красноярск, Новосибирск, Ярославль, Ханты-Мансийск и Владивосток), установлено, что ротавирусные гастроэнтериты были причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью родителей детей младше 5 лет в 31% случаях (от всех гастроэнтеритов), характеризовались достоверно

более тяжелой симптоматикой и затратами, связанными с оказанием медицинской помощи, в сравнении с гастроэнтеритами другой этиологии [3].

Диареи, связанные с оказанием медицинской помощи, или нозокомиальные диареи, являются огромной медицинской и социальной проблемой. Рота- и норовирусы являются основными возбудителями диарей, связанных с оказанием медицинской помощи [4].

Таким образом, в Российской Федерации ротавирусная инфекция (РВИ) является основной нозологической формой инфекционных диарей как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов детского возраста.

В последние годы в профессиональных кругах и среди общественности широко обсуждается вопрос качества оказания медицинской помощи и вопросы стандартизации оказания медицинской помощи населению. Под качеством медицинской помощи Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» понимает совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достиже-

ния запланированного результата. Медицинскую помощь пациентам с ОКИ в нашей стране оказывают стационары различного уровня: в крупных городах это специализированные инфекционные стационары и/или специализированные отделения многопрофильных стационаров, а в небольших городах, а тем более в отдаленных районах, помощь оказывается в инфекционных отделениях для взрослых и детей. Кроме того, не является секретом, что как на этапе амбулаторной помощи, так и при оказании стационарной медицинской помощи инфекционные диареи намеренно маскируются врачами под различные соматические диагнозы по разным причинам: нежелание «портить» статистику, из-за отсутствия мест в инфекционном отделении или вследствие неудовлетворительных условий пребывания в общем инфекционном отделении.

Для решения проблем по оказанию медицинской помощи при различных нозологиях профессиональными ассоциациями специалистов разрабатываются клинические рекомендации оказания медицинской помощи, которые должны обеспечить установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики; обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации; разработку стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание; проведение экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирование мероприятий по ее совершенствованию; выбор оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного; защиту прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

При подготовке клинических рекомендаций возникает ряд сложностей. Например, на сегодня общепринятой клинической классификации ротавирусной инфекции (РВИ) нет. Принято выделять типичные (гастрит, гастроэнтерит, энтерит) и атипичные (стертая, субклиническая, бессимптомная) формы, а также вирусоносительство (транзиторное или реконвалесцентное). По поводу классификации РВИ ведутся жаркие споры, авторам прихо-

Медицинскую помощь пациентам с ОКИ в нашей стране оказывают стационары различного уровня: в крупных городах это специализированные инфекционные стационары и/или специализированные отделения многопрофильных стационаров, а в небольших городах, а тем более в отдаленных районах, помощь оказывается в инфекционных отделениях для взрослых и детей

дилось неоднократно сталкиваться с мнением, что в XXI в. пора отойти от классических подходов к классификации инфекционных болезней и, например, отнести стертые и бессимптомные формы в разряд типичных! Не менее сложной является и проблема установления степени тяжести течения РВИ, так как в отечественной инфектологии было принято эмпирически выделять по тяжести течения легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Критериями тяжести при ротавирусном гастроэнтерите являются степень поражения ЖКТ и выраженность общеинфекционных симптомов, наличие осложне-

ТАБЛИЦА 1. Оценка тяжести течения РВИ у детей

Признак	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Выраженность и длительность интоксикации	Отсутствует или минимальная выраженность, 1 день	Умеренной выраженности, 3—5 дней	Выражена, более 5 дней
Выраженность и продолжительность лихорадки	Повышение температуры до 38 °С, длительность до 1—3 дней	Повышение температуры более 38,0 °С, длительность 3—5 дней	Повышение температуры более 39,5 °С, длительность более 5 дней
Поражение ЖКТ	Рвота 2—5 раз, продолжительность 1—2 дня. Жидкий стул 1—3 дня; кратность диареи 2—5 раз	Рвота многократная до 10—12 раз, продолжительность 2—3 дня. Жидкий стул 3—5 дней; кратность диареи 5—15 раз	Многократная рвота более 3 дней. Жидкий стул более 5 дней; кратность диареи более 15 раз
Степень выраженности синдрома дегидратации	Отсутствует	I, I—II степени	II—III, III степени
Обратное развитие симптомов	К 2—3-му дню	Клинические симптомы сохраняются 4—5 дней	Клинические симптомы сохраняются более 5—7 дней
Осложнения	Нет	Возможны	Имеются

ТАБЛИЦА 1. Оценка тяжести острого гастроэнтерита по шкале Везикари [5]

Баллы	0	1	2	3
Продолжительность диареи в час	0	1—96	97—120	≥ 121
Максимальная частота стула в сутки (в течении болезни)	0	1—3	4—5	≥ 6
Продолжительность рвоты в час	0	1—24	25—48	≥ 49
Максимальное число эпизодов рвот (в течении болезни)	0	1	2-4	≥ 5
Максимальная температура тела	< 37,0 °С	37,1—38,4 °С	38,5—38,9 °С	≥ 39,0 °С
Состояние здоровья, требующее последующего лечения	0	—	Первичная помощь	Неотложная помощь
Лечение	нет	—	Регидратация	Госпитализация

ний (табл. 1). Этот подход традиционен для отечественной педиатрии и инфектологии, но во многом является субъективным и требует стандартизации.

Немаловажную роль в установлении степени тяжести РВИ играет оценка тяжести синдрома дегидратации, не только клиническая, но и лабораторная. На развитие тяжелой формы болезни будут указывать лабораторные признаки синдрома дегидратации, метаболического ацидоза, электролитных расстройств в крови и синдрома эндогенной интоксикации.

В последние годы отечественными учеными для оценки тяжести течения острого гастроэнтерита (ОГЭ) стала применяться модифицированная шкала VESIKARI (табл. 2), где легкая степень тяжести заболевания соответствует 0—8 баллам, ОГЭ средней степени тяжести от 9 до 11 баллов; более 11 — тяжелая степень тяжести ОГЭ.

При использовании шкалы Везикари в нашей стране число тяжелых форм РВИ становится более высоким, чем при использовании традиционной оценки степени тяжести болезни.

Не меньше дискуссий вызывает необходимость проведения лабораторного обследования для установления этиологии ОГЭ. Многие коллеги призывают воздержаться от лабораторного обследования, мотивируя это тем, что общеизвестно, что природа гастроэнтеритов у детей в основном вирусная и установление этиологии ОГЭ никак не скажется на тактике лечения пациента. Однако в нашей стране обязательными являются санитарные правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», которые обязывают врача проводить лабораторную расшифровку диагноза [6].

В зарубежных источниках рекомендуется устанавливать природу диареи в следующих случаях: больным с тяжелыми (обезвоживанием, лихорадкой) и генерализованными (септическими) формами болезни или с наличием примеси крови в фекалиях, при вспышках инфекции, при персистирующих диареях [7].

Следует отметить, что принципы лечения РВИ вызывают гораздо меньше дискуссий в профессиональной среде, но в реальной жизни имеется масса ошибок при проведении терапии. На выбор тактики лечения оказывают

влияние следующие факторы: форма тяжести болезни; возраст больного; преморбидный фон; возможность соблюдения санитарно-эпидемического режима; доступность и возможность выполнения назначений врача в амбулаторных условиях, доступность и возможность выполнения лечения. Нередко можно слышать, что в нашей стране имеет место необоснованная госпитализация пациентов с ОГЭ, наш профессиональный опыт показывает, что частота необоснованной госпитализации при ОКИ не превышает 7—14%.

Показаниями к госпитализации при инфекционных диареях являются:

- клиника обезвоживания;
- изменение психического состояния;
- ранний возраст пациента (<6 месяцев или <8 кг массы тела);
- отягощенный преморбидный фон (недоношенность, хронические заболевания и пр.);
- лихорадка > 38 °С для детей <3 месяцев или > 39 °С для детей от 3 до 36 месяцев;
- видимая кровь в стуле;
- выраженный диарейный синдром (частый и значительный по объему стул);
- упорная (повторная) рвота;
- отсутствие эффекта от оральной регидратации;
- отсутствие эффекта амбулаторного лечения в течение 48 ч;
- расстройства гемодинамики, недостаточность функции органов;
- эпидемиологические показания (дети из «закрытых» учреждений с круглосуточным пребыванием, из многодетных семей и т. д.);
- невозможность обеспечить надлежащий уход на дому (социальные или технические проблемы) [7].

При водянистой диарее Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий: регидратации и продолжения питания (2006) [7]. В соответствии с консенсусом ESPGHAN 2014 (The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) у детей также эффективны энтеросорбенты и

пробиотики [8]. Следовательно, основополагающей при ОКИ является патогенетическая терапия: регидратация, диетотерапия, энтеросорбция и пробиотики [7, 8]. Следует отметить, что многие специалисты относят энтеросорбцию и использование пробиотиков не только к патогенетической терапии, но и к этиотропной [9]. Необходимость диетической коррекции и проведения оральной регидратации при ОКИ не подвергаются сомнению в силу огромного числа публикаций с хорошим уровнем доказательности. Рекомендуется раннее возобновление кормления после регидратационной терапии, установлено, что не следует прекращать кормление детей более чем на 4–6 ч после начала регидратации, грудное вскармливание должно быть продолжено во время течения ОГЭ и регидратации; применение сухарей, риса в питании детей с ОГЭ не рекомендуется, т. к. эффективность данной диеты не была изучена; напитки с высоким содержанием сахара не рекомендуются при ОГЭ [8].

Эффективность глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации обусловлена тем, что при их использовании происходит возмещение жидкости и теряемых солей, а наличие глюкозы не только служит восполнению энергетических потерь макроорганизма, но и обеспечивает транспорт натрия и калия через слизистую оболочку тонкой кишки, что способствует более быстрому восстановлению водно-электролитного гомеостаза [10]. Доказано, что при лечении гастроэнтеритов у детей оральная регидратация высокоэффективна у большинства детей и даже превосходит по эффективности инфузионную терапию [11].

Несмотря на то что энтеросорбция является самым древним и единственным неинвазивным методом детоксикации и хорошо известно, что энтеросорбенты связывают и выводят вирусы, бактерии и их токсины, непереваренные углеводы и желчные кислоты, необходимость включения сорбентов в протокол лечения острых гастроэнтеритов долгое время дискутировалась [1, 7]. Только в 2014 г. Меморандум рабочей группы ESPGHAN внес энтеросорбенты в алгоритм лечения острых гастроэнтеритов у детей [3]. Высокая степень доказательности и безопасности при ОГЭ у детей и взрослых имеется только у одного сорбента — диоктаэдрического смектита [8].

Важное значение в терапии инфекционных диарей имеют пробиотики. Пробиотические микроорганизмы колонизируют желудочно-кишечный тракт и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а конкуренция за рецепторы уменьшает адгезию патогенных бактерий и диареогенных вирусов [12]. Имеются данные о многочисленных исследованиях эффективности при инфекционных диареях пробиотических микроорганизмов, таких как *Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum BB 12*, *E. coli Nissle 1917*, *Enterococcus faecium SF68* [8]. Известно, что добавление пробиотиков к регидратационной терапии у детей до 5 лет уменьшает продолжительность диареи на 1 день (18 исследований) [13].

Известно, что различные пробиотические штаммы отличаются по своим клиническим эффектам, не все пробиотики убедительно доказали свою эффективность в клинической практике. Таким образом, выбор пробиоти-

ка, используемого в лечении инфекционных диарей, основывается на штаммоспецифичности.

Меморандум рабочей группы ESPGHAN в 2014, рассмотрев данные по эффективности различных штаммов пробиотиков при острых кишечных инфекциях у детей, на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, пришел к выводу, что на современном этапе все пробиотические штаммы можно разделить на три группы [12]:

1. Пробиотики с положительной рекомендацией (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм *DSM 17938* (исходный штамм *ATCC 55730*), термически обработанные *Lactobacillus acidophilus LB*).
2. Пробиотики с отрицательной рекомендацией *Enterococcus faecium SF-68*.
3. Пробиотики с недостаточными доказательствами об их эффективности (*E. coli Nissle 1917*; *L. acidophilus*, *L. acidophilus rhamnosus*, *L. paracasei ST11*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum*, *B. lactis Bb12* и *Str. thermophilus TH3*; *Bacillus clausii* (O/C84, N/R84, T84, SIN84) и др. Однако продолжается изучение данных пробиотических штаммов, поэтому они являются кандидатами на включение в рекомендации.

В повседневной жизни практический врач часто затрудняется с выбором пробиотика при инфекционных диареях, так как часто не знает, какие штаммы содержатся в конкретном препарате, и еще реже специалисты учи-

Много дискуссий вызывает необходимость проведения лабораторного обследования для установления этиологии ОГЭ. Многие коллеги призывают воздержаться от лабораторного обследования, мотивируя это тем, что общеизвестно, что природа гастроэнтеритов у детей в основном вирусная и установление этиологии ОГЭ никак не скажется на тактике лечения пациента. Однако в нашей стране обязательными являются санитарные правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», которые обязывают врача проводить лабораторную расшифровку диагноза [6]

тывают возрастные аспекты назначения пробиотических препаратов (включает ли пробиотический комплекс младенческие штаммы, штаммы детей раннего возраста или штаммы бактерий, специфичные для взрослых).

Пробиотики модулируют иммунный ответ в ЖКТ, взаимодействуя с рядом рецепторов на эпителиальных клетках кишечника, М-клетках и дендритных клетках [14, 15]. Пробиотики также влияют на системный иммунный ответ посредством взаимодействия с иммунной системой слизистых [14, 15].

Штамм лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus GG* является самым изученным в мире пробиотиком, эффек-

тивность которого подтверждена систематическими обзорами и рандомизированными клиническими исследованиями. *Lactobacillus rhamnosus* GG был впервые выделен в организме человека в 1983 г. и применяется в продуктах питания с 1990 г. Как известно, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) обладают устойчивостью к действию кислой среды желудка, высокой адгезивной способностью к эпителиальным клеткам, выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, влияют на продукцию противовоспалитель-

Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью является основой терапевтической тактики при РВИ наряду с адекватной диетической коррекцией, оральной регидратацией гипосмолярными растворами и энтеросорбцией

ных цитокинов и характеризуются высоким профилем безопасности [16, 17].

Доказано, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG оказывает благоприятное действие на функцию кишечника, включая стимуляцию его созревания и иммунитета слизистой, поддержание и укрепление барьерной функции кишечника [18]. В исследованиях было также показано адъювантное действие LGG в усилении иммуногенности вакцин против ротавируса, вируса гриппа, вируса полиомиелита и *Salmonella typhi* Ty21a [19].

В многочисленных исследованиях доказано профилактическое действие *Lactobacillus rhamnosus* GG по предотвращению острых инфекционных диарей у детей различной этиологии, в т. ч. и новорожденных пациентов [20].

В ходе многоцентровых плацебо-контролируемых исследований доказано, что включение в комплекс терапии ОКИ *Lactobacillus rhamnosus* GG приводит к достоверному снижению продолжительности как ротавирусной, так и неротавирусной диареи [21]. Причем прием *Lactobacillus rhamnosus* GG был эффективен и при диареях путешественников у детей и взрослых [22].

Таким образом, внедрение в практику здравоохранения клинических рекомендаций оказания медицинской помощи актуализирует пласт проблем, связанных с диагностикой и лечением инфекционных диарей как при оказании амбулаторной, так и стационарной медицинской помощи. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью является основой терапевтической тактики при РВИ наряду с адекватной диетической коррекцией, оральной регидратацией гипосмолярными растворами и энтеросорбцией.

ЛИТЕРАТУРА

- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008 May, 46(Suppl. 2): 81-122.
- Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 99 с.
- Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, O'Brian MA, Podkolzin AT, Blokhin BM, Bekhtereva MK, Rudakova AV, Tikunova NV. Burden of Childhood Rotavirus Disease in the Outpatient Setting of the Russian Federation. *Pediatr Infect Dis J*, 2016 Dec 15. doi: 10.1097/INF.000000000000147.
- Плоскирева А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия. Автореферат дисс. д.м.н. Москва. 2016. 49 с.
- Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*, 1990, 22: 259-67.
- СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций».
- Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2012. 24 p.
- Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D et al. 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: Update 2014. *JPGN*, 2014 July, 59(1): 132-152.
- Острые кишечные инфекции у детей. Учебно-методическое пособие. Под ред. Учайкина В.Ф. Москва. ГОУ ВПО РГМУ. 2005. 116 с.
- Bellemare S, Hartling L, Wiebe N et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Medicine*, 2004, 2: 11.
- Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158(5): 483-90.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z. Working Group for Probiotics and Prebiotics / on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN. *JPGN*, 2014 April, 58(4): 531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
- Allen S, Martinez E, Gregorio G et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review), 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>.
- West NP, Pyne DB, Peake JM, Cripps AW. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exerc Immunol Rev*, 2009; 15: 107-26.
- Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*, 2010, 57(Suppl.): 6-9.
- Weizman Z. Probiotics Use in Childhood Acute Diarrhea: A Web-based Survey. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011 May-June, 45(5): 426-428.
- Best evidence statement (BESt). Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with acute gastroenteritis. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=33576&search=acute+diarrhea>.
- Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(4): 1018-30.
- Licciardi PV, Tang ML. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*, 2011, 12(67): 525-33.
- Hojsak I, Snovak N, Abdovi S et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 2010, 29(3): 312-6.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri M et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30: 54-60.
- Szajewska HJ. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Pediatr*, 2001, 138: 361-365.

