

Опыт использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными

Н.В. Гончар¹, М.С. Федорова², Г.Г. Алехина³, А.Н. Суворов³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Experience of using a probiotic strain of *Enterococcus* in long-term nutritional support for premature children

N.V. Gonchar¹, M.S. Fedorova², G.G. Alekhina³, A.N. Suvorov³

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Children's City Multidisciplinary Clinical Specialty Center for High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Цель исследования. Оценка опыта использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными.

Характеристика детей и методы исследования. Выборку детей формировали в период 2014–2015 гг. В нее вошли 11 недоношенных детей первого года жизни, длительно получавших антибиотики. Критерии включения в исследование: недоношенность любой степени тяжести, подписание информированного согласия родителей на проведение в амбулаторных условиях программы реабилитации детей, включающей длительную нутриционную поддержку пробиотическим штаммом энтерококка. Критерии невключения в исследование: грубые врожденные пороки развития; наследственные болезни обмена веществ, тяжелые формы органической патологии ЦНС. Критерии исключения из исследования: тяжелые формы соматической и инфекционной патологии, использование других пробиотиков. Пробиотический штамм энтерококка – *E. faecium* L3 (№ RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) в виде жидкой формы (биомассы, выращенной на безмолочной основе) с титром не менее 10⁸ КОЕ/мл назначали детям внутрь по 1 мл 2 раза в день во время приема пищи. Оценивали безопасность и клиническую эффективность длительного использования пробиотического штамма энтерококка.

Результаты. Отмечена эффективность длительного использования пробиотического штамма энтерококка в качестве нутриционной поддержки недоношенных детей для адекватного психомоторного и физического развития. Выявлено исчезновение проявлений атопического дерматита на фоне приема пробиотического штамма энтерококка. В процессе исследования установлена безопасность длительного приема пробиотического штамма энтерококка как составной части программы реабилитации у недоношенных детей, выхаживание которых закончилось в условиях стационара.

Заключение. Продолжение исследований по оценке клинической эффективности длительного приема пробиотиков у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и длительно получавших антибиотики, можно признать весьма перспективным.

Ключевые слова: недоношенные дети, нутриционная поддержка, пробиотический штамм энтерококка, психомоторное развитие, физическое развитие.

Для цитирования: Гончар Н.В., Федорова М.С., Алехина Г.Г., Суворов А.Н. Опыт использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 115–120. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–115–120

Objective. To evaluate the experience of using a probiotic strain of enterococcus in long-term nutritional support of premature infants. Characteristics of children and research methods. The children were selected in 2014–2015. The study included 11 premature babies of the first year of life, treated with antibiotics for a long time. Inclusion criteria: prematurity of any severity, signed informed consent from parents to conduct an outpatient rehabilitation program for children, including long-term nutritional support with a probiotic strain of enterococcus. Exclusion criteria: gross congenital malformations; hereditary metabolic diseases, severe forms of organic pathology of the central nervous system. Exclusion criteria: severe forms of somatic and infectious pathology, use of other probiotics. The probiotic strain of enterococcus – *E. faecium*L3 (No. RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) in the liquid form (biomass grown on a dairy-free basis) with a titer of at least 10⁸ CFU/ml was orally administered to children 1 ml 2 times a day while eating. The authors evaluated safety and clinical efficacy of long-term use of the probiotic strain of enterococcus.

Results. The authors noted the effectiveness of long-term use of a probiotic strain of enterococcus as nutritional support for premature infants for adequate psychomotor and physical development. They revealed the disappearance of the manifestations of atopic dermatitis while taking a probiotic strain of enterococcus. In the course of the study, the safety of long-term intake of a probiotic strain of enterococcus was established as an integral part of the rehabilitation program for premature babies, who completed their nursing in a hospital.

Conclusion. The continuation of studies to assess the clinical efficacy of long-term intake of probiotics in children of the first year of life who were born prematurely and received antibiotics for a long time can be considered very promising.

Key words: premature infants, nutritional support, probiotic strain of enterococcus, psychomotor development, physical development.

For citation: Gonchar N.V., Fedorova M.S., Alekhina G.G., Suvorov A.N. Experience of using a probiotic strain of *Enterococcus* in long-term nutritional support for premature children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 115–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–115–120

Морфофункциональное состояние пищеварительной системы у недоношенных детей, зависящее от гестационного возраста, не обеспечивает адекватного переваривания и усвоения пищи на протяжении длительного времени после рождения. В этих условиях питание недоношенных детей, обогащенное пробиотиками, ускоряет созревание слизистой оболочки кишечника, повышает ее защитные свойства, способствует коррекции нутритивного статуса [1]. Многочисленные исследования свидетельствуют о положительном воздействии пробиотических штаммов энтерококков на процессы формирования микробиоценоза кишечника и показатели жизнедеятельности организма человека, включая недоношенных детей [2, 3]. Вызывают интерес исследования по оценке безопасности и эффективности длительного применения пробиотиков с профилактической и лечебной целью у взрослых и детей [4, 5]. Показано, что прием *Lactobacillus GG* в течение 6 мес и более оказывал положительное действие на клиническое состояние, уменьшал проницаемость слизистой оболочки кишечника, снижал частоту развития респираторных инфекций, способствовал увеличению массы тела детей [6]. Однако подобные исследования весьма малочисленны [7]. В современных условиях важная задача перинатальной медицины на фоне увеличения числа выживших глубоко недоношенных детей состоит в предотвращении неблагоприятных последствий преждевременного рождения — тяжелых соматических заболеваний и патологии центральной нервной системы (ЦНС), что может быть достигнуто при проведении комплексной реабилитации на основе имеющихся факторов риска нарушения развития детей [8].

Цель исследования: оценка опыта использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными.

Характеристика детей и методы исследования

Выборку детей, вошедших в исследование, формировали в период 2014–2015 гг. В нее вошли

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гончар Наталья Васильевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-5938-2934

191015 Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41

Федорова Марина Сергеевна — врач-неонатолог Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-8254-9894

198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, А

Алехина Галина Геннадьевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-0275-6621

Суворов Александр Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., рук. отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-2312-5589

197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

11 недоношенных детей (7 мальчиков и 4 девочки) первого года жизни, длительно получавшие антибиототики. Критерии включения детей в исследование: недоношенность любой степени тяжести, выхаживание в условиях отделения патологии новорожденных СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», последующее амбулаторное динамическое наблюдение у лечащего врача-неонатолога в консультационно-диагностическом центре, подписание информированного согласия родителей детей на проведение программы реабилитации, включающей длительную нутриционную поддержку пробиотическим штаммом энтерококка. Критерии невключения детей в исследование: грубые врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции; наследственные болезни обмена веществ, тяжелые формы органической патологии ЦНС. Критерии исключения детей из исследования: тяжелые формы соматической и инфекционной патологии, несоблюдение протокола исследования (использование других пробиотических препаратов).

Пробиотический штамм энтерококка — *E. faecium* L3 (№ RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) в виде жидкой формы (биомассы, выращенной на безмолочной основе) с титром не менее 10^8 КОЕ/мл назначали детям внутрь по 1 мл 2 раза в день во время приема пищи. Эффективность нутриционной поддержки недоношенных детей пробиотическим штаммом *E. faecium* L3 оценивали по динамике психомоторного развития, прибавке массы и длины тела, состоянию неспецифической резистентности к инфекционным заболеваниям. О безопасности пробиотического штамма *E. faecium* L3 судили по отсутствию нарушений аппетита, частоте и характеру стула, отсутствию проявлений пищевой аллергии.

Оценку безопасности длительного приема пробиотического штамма энтерококка и эффективности нутриционной поддержки проводили во время профилактических врачебных осмотров детей в консультационно-диагностическом центре, а также дистанционно по телефону (при нарушении регламентированного графика минимального числа осмотров детей — 1 раз в месяц).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Результаты и обсуждение

Из наблюдавшихся 5 детей при рождении имели экстремально низкую массу тела (гестационный возраст от 25 до 31 нед), 2 — очень низкую массу тела (гестационный возраст 28–29 нед), 5 — низкую массу тела (гестационный возраст от 30 до 34 нед; см. таблицу). Среди наблюдавшихся 4 детей представляли пары близнецов: пациенты №4 и №5 (с массой тела

Таблица. Клиническая характеристика детей, получавших длительную нутриционную поддержку пробиотическим штаммом *E. faecium* L3
 Table. Clinical characteristics of children who received long-term nutritional support with the probiotic strain *E. faecium* L3

Пациент	Пол	Гестационный возраст при рождении, нед	Масса тела при рождении, г	Возраст на начало приема пробиотика, мес	Масса тела на начало приема пробиотика, г	Возраст при завершении приема пробиотика, мес	Длительность приема пробиотика, мес	Число осмотров в период приема пробиотика	Масса тела при завершении приема пробиотика, г	Средняя прибавка массы тела в месяц, г	Психомоторное развитие при завершении приема пробиотика
1	Мальчик	25	570	3	2320	7,5	4,5	7	6000	818	Произносит слоги, садится, подтягиваясь
2	Девочка	26	700	3,5	2480	11,5	8	7	6600	515	Произносит «мама», «папа», ходит
3	Девочка	26	800	3	2415	9	6	8	6550	689	Произносит «мама», «папа», стоит
4	Мальчик	28	960	2,5	2950	4,5	2	7	5420	1235	Гулит, переворачивается со спины на живот
5	Девочка	28	1020	2,5	3110	4,5	2	6	5495	1192	Произносит звуки «а-а», «о-о», поднимается на руках, лежа на животе
6	Мальчик	29	1200	3	2700	4	1	3	3100	400	Реагирует на звуки, делает однообразные движения
7	Мальчик	30	1630	2,5	3420	9	6,5	3	9400	920	Произносит звуки «а-а», «о-о», переворачивается со спины на живот
8	Мальчик	30	1650	2,5	3680	9	6,5	3	9200	849	Произносит слоги, садится, подтягиваясь и не запрокидывая голову
9	Мальчик	31	720	3,5	2000	12,5	9	3	6900	538	Произносит «мама», «папа», стоит
10	Девочка	32	1800	3,3	2735	4,5	1,2	2	3164	420	Эмоционально плачет, делает однообразные движения
11	Мальчик	34	2220	1,5	3665	6	4,5	9	7170	797	Произносит «мама», «папа», ползает, встает, держась за опору

при рождении 960 и 1020 г соответственно), а также пациенты №7 и №8 (с массой тела при рождении 1630 и 1650 г соответственно).

Грудное вскармливание в начале назначения пробиотического штамма энтерококка получали только 2 ребенка, остальные получали адаптированные искусственные питательные смеси. Возраст детей в период назначения пробиотического штамма энтерококка был в пределах от 1,5 до 3,5 мес, что в каждом случае определялось длительностью стационарного этапа выхаживания. Масса тела при назначении пробиотического штамма энтерококка у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, достигала 2000–2950 г, у детей с очень низкой массой тела – 2700–3110 г, у детей с низкой массой тела – 2735–3680 г.

По длительности приема пробиотического штамма энтерококка наблюдавшиеся пациенты образовали 4 группы. Дольше всех пробиотический штамм энтерококка в качестве нутриционной поддержки на фоне искусственного вскармливания (8–9 мес) получали 2 детей (пациенты №2 и №9), имевшие экстремально низкую массу тела при рождении. У пациентки №2 прибавка массы тела за 8 мес составила 4120 г (среднемесячная прибавка 515 г), прирост длины тела 36 см (среднемесячный прирост 4,5 см). В анамнезе ребенка внутрижелудочковое кровоизлияние II степени тяжести при рождении, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных II степени тяжести, анемия, младенческие колики в первом триместре жизни. Уровень психомоторного развития ребенка в возрасте 12 мес был удовлетворительным: произносила слова «мама», «папа», начала ходить. К периоду завершения приема пробиотического штамма энтерококка получала разнообразные прикормы (каши, овощное и мясное пюре, яйцо, рыбное пюре), имела 6 зубов. У пациента №9 прибавка массы тела за этот период 9 мес составила 4900 г (среднемесячная прибавка 538 г), прирост длины тела 38 см (среднемесячный прирост 4,2 см). В анамнезе пациента задержка внутриутробного развития, перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени тяжести, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных I степени тяжести, анемия, острая респираторная инфекция, младенческие колики в первом триместре жизни. Уровень психомоторного развития ребенка в возрасте 12 мес оценивался как вполне удовлетворительный: он произносил слова «мама», «папа», мог стоять без поддержки. К периоду завершения приема пробиотического штамма энтерококка мальчик получал прикормы (каши, овощное и мясное пюре, яйцо), имел 6 зубов. Пациенты №2 и №9, родившиеся с экстремально низкой массой тела, продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость длительной нутриционной

поддержки пробиотическим штаммом энтерококка, а также достаточную ее эффективность, что выразилось в удовлетворительных значениях средних прибавок массы и длины тела за месяц, прогрессивном темпе овладения моторными навыками, речевого развития, в богатом рационе, соответствующем здоровым доношенным детям.

Трое детей принимали пробиотический штамм энтерококка в течение 6–6,5 мес (пациенты №3, №7 и №8). Пациентка №3 родилась с экстремально низкой массой тела, начала прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 3 мес на фоне грудного вскармливания. Прибавка массы тела за 9 мес у нее составила 4135 г (среднемесячная прибавка 689 г), прирост длины тела – 24 см (среднемесячный прирост 4 см). В анамнезе ребенка гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени тяжести, ретинопатия недоношенных II степени тяжести, анемия, острая кишечная инфекция. До начала приема пробиотического штамма энтерококка имела неяркие проявления атопического дерматита, которые исчезли через 1 мес. Психомоторное развитие девочки не отставало: в возрасте 9 мес произносила слова «мама», «папа», могла стоять без поддержки. К периоду окончания приема пробиотического штамма получала 3 прикорма (каши, овощное и мясное пюре), имела 2 зуба. Физическое и психомоторное развитие пациентки №3 в возрасте 9 мес было сопоставимо с развитием пациентов №2 и №9 в возрасте 11,5–12,5 мес.

Пациенты №7 и №8 были близнецами, родившимися путем кесарева сечения с низкой массой тела. Принимали пробиотический штамм энтерококка в течение 6,5 мес. Прибавка массы тела за этот период у пациента №7 составила 5980 г (среднемесячная прибавка 920 г), прирост длины тела 22,5 см (среднемесячный прирост 3,5 см), у пациента №8 – 5520 г (среднемесячная прибавка 849 г), прирост длины тела 21 см (среднемесячный прирост 3,2 см). В анамнезе у обоих мальчиков гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных III степени тяжести, анемия, острая респираторная инфекция, младенческие колики. У пациента №7 до начала приема пробиотического штамма энтерококка отмечались неяркие проявления атопического дерматита, которые исчезли через 1 мес. В возрасте 9 мес пациент №7 произносил звуки «а-а» и «о-о», переворачивался со спины на живот, а пациент №8 произносил слоги, садился, подтягиваясь и не запрокидывая голову. Оба мальчика при завершении приема пробиотического штамма энтерококка получали прикормы (каши, овощное и мясное пюре), однако зубов еще не имели. Они несколько отставали в психомоторном развитии, но их рацион соответствовал возрасту, средняя прибавка массы тела за 1 мес была достаточной, масса тела на момент завершения

приема пробиотического штамма энтерококка находилась в пределах нормы.

Двое детей принимали пробиотический штамм энтерококка в течение 4,5 мес (пациенты №1 и №11). Пациент №1 родился с экстремально низкой массой тела (570 г), начал прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 3 мес, имея массу тела 2320 г. Прибавка массы тела у мальчика за 4,5 мес составила 3680 г (среднемесячная прибавка 818 г), прирост длины тела 21 см (среднемесячный прирост 4,7 см). В анамнезе пациента задержка внутриутробного развития, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бронхолегочная дисплазия, анемия, доброкачественная нейтропения, младенческие колики. Уровень психомоторного развития ребенка в 7,5 мес был удовлетворительным: произносил слоги, сиделся, подтягиваясь. К периоду завершения приема пробиотического штамма энтерококка получал прикормы (каши, овощное и мясное пюре), имел 2 зуба.

Пациент №11 имел низкую массу тела при рождении, начал прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 1,5 мес на фоне грудного вскармливания. Динамика показателей физического развития оценивалась как вполне удовлетворительная. Прибавка массы тела за 4,5 мес составила 3505 г (среднемесячная прибавка 797 г), прирост длины тела 15 см (среднемесячный прирост 3,4 см). В анамнезе пациента анемия, рахит. В возрасте 6 мес мальчик имел хорошие показатели психомоторного развития: произносил «мама», «папа», ползал, вставал, держась за опору; получал прикормы (каши, овощное пюре), зубов не имел.

Четверо детей принимали пробиотического штамма энтерококка в 1–2 мес (пациенты №4, №5, №6 и №10). Пациенты №4 (мальчик) и №5 (девочка) из двойни родились с экстремально низкой и очень низкой массой тела соответственно. Начали прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 2,5 мес и завершили в 4,5 мес по причине заболевания острой кишечной инфекцией. Прибавка массы тела за 2 мес приема пробиотического штамма энтерококка у мальчика составила 2470 г (среднемесячная прибавка 1235 г), прирост длины тела – 6 см (среднемесячный прирост 3 см), у девочки – 2385 г (среднемесячная прибавка 1192 г), прирост длины тела 7 см (среднемесячный прирост 3,5 см). В анамнезе у детей гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных II степени тяжести, анемия. До начала приема пробиотического штамма энтерококка оба ребенка имели неяркие проявления атопического дерматита, которые исчезли через 3 нед. В возрасте 4,5 мес мальчик гулил, переворачивался со спины на живот, девочка произносила звуки «а-а», «о-о», поднималась на руках, лежа на животе, что соответствовало возрасту.

Пациенты №6 (мальчик) и №10 (девочка) родились с очень низкой и низкой массой тела соответственно. Начали прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 3 мес, имея массу тела 2700 г (у мальчика) и 2735 г (у девочки). За 1 мес приема пробиотического штамма энтерококка прибавки массы (400–420 г) и длины тела (по 2 см) были недостаточными. В анамнезе этих детей тяжелые формы гипоксически-ишемической энцефалопатии, бронхолегочной дисплазии. В психомоторном развитии заметно отставали. В возрасте 4 мес мальчик реагировал на звуки, делал однообразные движения, девочка в возрасте 4,5 мес эмоционально плакала, делала однообразные движения. Учитывая отсутствие положительной динамики развития, по желанию родителей прием пробиотического штамма энтерококка был закончен, хотя, очевидно, данным пациентам его стоило бы продолжить.

Заключение

Эффективность длительного использования пробиотического штамма энтерококка в качестве нутриционной поддержки, необходимой недоношенным детям для обеспечения высоких темпов физического развития, установленная нами ранее, была подтверждена у большинства пациентов, вошедших в исследование [9, 10]. Высокие темпы психомоторного развития у большинства наблюдавшихся недоношенных, позволившие детям с экстремально низкой массой тела достигнуть уровня, сравнимого с уровнем здоровых доношенных, ранее возраста, скорректированного по степени недоношенности. Проведенные наблюдения подтвердили сниженную неспецифическую резистентность недоношенных детей к инфекционным заболеваниям на первом году жизни, поскольку 6 из 11 детей в разные сроки наблюдения перенесли острые инфекционные заболевания (3 случая острой респираторной инфекции и 3 случая острой кишечной инфекции). Учитывая ограниченное число детей, длительно получавших пробиотический штамм энтерококка, судить о протективном его влиянии на инфекционную заболеваемость не представляется возможным, хотя данная тенденция отмечалась нами ранее [10]. Обращало внимание исчезновение проявлений атопического дерматита у 5 детей на фоне приема пробиотического штамма энтерококка. Анализ клинического исследования показал безопасность длительного приема пробиотического штамма энтерококка как составной части программы реабилитации у недоношенных детей, выхаживание которых закончилось в условиях стационара. Продолжение исследований по оценке клинической эффективности длительного приема пробиотиков у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и длительно получавших антибиотики, можно признать весьма перспективным [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Ло Скиаво Л.А., Гончар Н.В., Суворов А.Н., Шабалов Н.П., Федорова М.С.* Пробиотики в питании недоношенных детей (обзор литературы). Вопросы практической педиатрии 2014; 9(6): 32–36. [*Lo Skiavo L.A., Gonchar N.V., Suvorov A.N., Shabalov N.P., Fedorova M.S.* Probiotics in the nutrition of preterm infants (literature review). *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2014; 9(6): 32–36. (in Russ.)]
2. *Суворов А.Н.* Микробиота детей. Природа 2011; 11: 14–21. [*Suvorov A.N.* Microbiota of children. *Priroda* 2011; 11: 14–21. (in Russ.)]
3. *Гончар Н.В., Алехина Л.А., Суворов А.Н.* Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 1: 74–78. [*Gonchar N.V., Alekhina L.A., Suvorov A.N.* Probiotic enterococcal strains as agents for therapy and prevention of bowel disease in children (literature review). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2013; 1: 74–78 (in Russ.)]
4. *Mego M., Ebringer L., Drgona L., Mardiak J., Trupl J., Greksak R. et al.* Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Pilot study phase I. *Neoplasma* 2005; 52(2): 159–164. DOI: 10.1007/s00520-005-0891-7
5. *Fujimori S., Tatsuguchi A., Gudis K., Kishida T., Mitsui K., Ehara A. et al.* High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(8): 1199–1204. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04535.x
6. *Saxelin M.* LGG-Summatum: *Lactobacillus GG* and its health effects. Helsinki: Valio Lt., 2002; 60
7. *Гончар Н.В., Суворов А.Н., Федорова М.С.* Проблема выбора дозы пробиотика в практике врача. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 1: 46–52. [*Gonchar N.V., Suvorov A.N., Fedorova M.S.* The problem of probiotic dose selection in physician practice. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2014; 1: 46–52. (in Russ.)]
8. *Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Крывкина Н.Н.* Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины 2013; 6(1): 34–41. [*Valiulina A.Ya., Ahmadeeva E.N., Kryvki-na N.N.* Problems and prospects for successful nursing and rehabilitation of children with low and extremely low body weight. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 6(1): 34–41. (in Russ.)]
9. *Гончар Н.В., Ло Скиаво Л.А., Алехина Г.Г.* Нутритивные свойства пробиотического штамма энтерококка при использовании у недоношенных новорожденных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2015; XXV (5). Приложение №46: 94. [*Gonchar N.V., Lo Skiavo L.A., Alekhina G.G.* Nutritive properties of probiotic enterococcus strain when used in preterm newborns. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2015; XXV(5). Prilozhenie №46: 94. (in Russ.)]
10. *Гончар Н.В., Суворов А.Н., Марышев В.П., Сорокина Т.М., Чуркова Т.В., Харит С.М.* Пробиотики, нутритивный статус и резистентность к респираторным инфекциям у детей первого года жизни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 113(1): 48–54. [*Gonchar N.V., Suvorov A.N., Maryshev V.P., Sorokina T.M., Churkova T.V., Harit S.M.* Probiotics, nutritive status and resistance to respiratory infections in children of the first year of life. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 113(1): 48–54. (in Russ.)]
11. *Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Вольнец Г.В. и др.* Болезни кишечника у детей. М.: Медпрактика-М, 2018; Том 2: 496 с. [*Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bekhtereva M.K., Volynets G.V. et al.* Bowel disease in children. Moscow: Medpraktika-M, 2018; Vol. 2: 496. (in Russ.)]
12. *Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алехина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М. и др.* Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.: Медпрактика-М, 2019; 472. [*Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Alekhina Ye.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M. et al.* Intestinal microbiota in children: the norm, violations, correction. Moscow: Medpraktika-M, 2019; 472. (in Russ.)]

Поступила: 16.02.21

Received on: 2021.02.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.