

Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков

А.И.Хавкин

НИ клинический институт педиатрии
им. Ю.Е.Вельтищева Российского
национального исследовательского
медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

В обзоре, составленном на основании публикаций отечественных и зарубежных исследователей, представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, подходах к профилактике и лечению антибиотик-ассоциированной диареи, возможностях использования различных пробиотических штаммов бактерий, и в частности, перспективы применения *Lactobacillus reuteri*.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, диарея, *Lactobacillus reuteri*.

Antibiotic-Associated Diarrhea: The Possibilities of Using Probiotics

A.I.Khavkin

Veltischev Research and Clinical Institute
for Pediatrics of the Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow

The review is based on publications of Russian and foreign researchers, it presents modern information on the etiology, pathogenesis, approaches to the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea, the possibilities of using various probiotic strains of bacteria, and in particular, the prospects for using *Lactobacillus reuteri*.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, diarrhea, *Lactobacillus reuteri*.

Введение

Антибактериальные препараты являются одним из основных инструментов современной медицины. Однако любой, даже самый эффективный метод терапии, сопряжен с риском осложнений и побочных реакций. В полной мере, это относится и к антибактериальной терапии, одним из осложнений которой является антибиотик-ассоциированная диарея. Буквально в самом начале эры антибиотиков – в 1929 г., начавшейся с открытия британским ученым Александром Флемингом пенициллина, а затем получения его в чистом виде Говардом Флори и Эрнстом Борисом Чейни, и их активным использованием в годы Второй мировой войны, была

установлена причинно-следственная связь с развитием диареи.

Текущий этап развития антибиотикотерапии характеризуется двумя важными особенностями: быстрым формированием антибиотикорезистентности в популяции и негативным влиянием на кишечную микробиоту, фенотипически проявляющегося различными клиническими масками, одной из которых является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Это патологическое состояние характеризуется случаями появления жидкого стула в период после начала антибактериальной терапии и вплоть до 8-недельного срока после отмены антибиотика в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития [1, 2].

Этиология

В качестве причин развития ААД в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, но ее развитие возможно и при парентеральном и даже трансвагинальном применении. Частота возникновения ААД в популяции колеблется от 5 до 39% случаев и зависит от возраста и вида антибиотиков [3]. В 20–25% случаев заболевание развивается в стационарах. У детей, перорально получавших антибиотики широкого спектра действия, частота регистрации ААД колеблется от 5 до 25%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [4]. Установлено, что побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающие на фоне приема антибиотиков, могут вызвать отказ от использования антибактериального препарата или досрочное прекращение его приема [5]. Также отмечено появление новых штаммов *Clostridium difficile*, резистентных к антибиотикотерапии [6].

При изучении феномена ААД выделены факторы риска развития этого состояния:

- а) возраст до 5 лет и старше 65 лет;
- б) прием антибиотиков (тип антибиотика, использование антибиотиков более 3 дней, несоблюдение режима приема антибиотиков;
- в) другие факторы (госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии, назогастральный зонд, недавно перенесенное хирургическое вмешательство, наличие более одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитные состояния) [7, 8].

Практически все антибиотики, особенно активные в отношении анаэробов, способны вызывать ААД. Риск ААД возрастает при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения. ААД встречается в 5–10% случаев при применении ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения, и лишь в 2–5% случаев при использовании других антибиотиков, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин) Развитие ААД при парентерально вводимых АБ сопоставимо с оральными формами АБ препаратов [8].

Патогенез

С практической точки зрения важно проводить различие между идиопатическим вариантом антибиотик-ассоциированной диареи (ИААД) и диареей, обусловленной микроорганизмом *Clostridium difficile* (СdАД).

Можно выделить следующие механизмы развития идиопатической диареи, различные в зависимости от «виновного» антибиотика:



Удобны
для приема
в любой
обстановке

БИОГАЯ – ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ С ПРОБИОТИКОМ ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ



Удобный путь снижения
побочных эффектов при
терапии антибиотиками¹

- Рекомендуются детям с 3-х лет и взрослым. Безопасность подтверждена^{5,6}
- Содержит *L.Reuteri ProTectis*
- 1 упаковка на курс приема

РЕКЛАМА

**100 миллионов активных лактобактерий
для восстановления баланса микробиоты
пищеварительного тракта**

* <http://www.biogaia.com/milestones>

Литература: 1. Lionetti E et al. (2006) Aliment Pharmacol Ther. 24: 1461-1468. 2. Cimperman L et al. (2011) J Clin Gastro 45:785-789. 3. Indrio F et al. (2012) Proc. 4th Congress WCPGHAN 14-12 Nov. 2012. Abst # 29006. 4. Francavilla R et al. (2008) Helicobacter 13: 127-134. 5. Weizman Z et al. (2006). J Am Coll Nutr. 25:415-419. 6. Abrahamsson T R et al. (2007). J Allergy Clin Immunol. 119:174-1180. 7. Spinelli M et al. (2009) Proc. 28th Nat.Congr. Antibiotic. Pediatrica. 5-6 Nov. 2009. 8. Cirilla A.L. et al. (2005) Proc. Congress of Italian SIAIC 4-7 mag. abst P-08. 9. Weizman Z. et al. (2005) Pediatrics. 115. 1-5.

 Delta Medical

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ В РФ: Представительство АО Дельта Медикел Промоушнз АГ (Швейцария), 123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр.1, тел. +7 (495) 981 53 54, delta-medical.ru, www.биогая.рф

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- Осмотическая (гиперосмолярная) диарея на фоне антибиотикотерапии может развиваться за счет нарушения метаболизма углеводов вследствие снижения анаэробов в полости толстого кишечника (например, на фоне приема ампициллина, клиндамицина, нетилмицина, метронидазола, эритромицина). Снижение расщепления углеводов сопровождается повышением осмотического давления в просвете кишечника и развитием диареи. Также осмотическая диарея может развиваться из-за неполного всасывания некоторых антибиотиков или их метаболитов (например, цефксима и цефоперазона). Чрезмерная деконъюгация и дегидроксилирование желчных кислот на фоне дисбиотических изменений приводит к нарушению образования мицелл и всасывания жиров, что также способствует развитию осмотической диареи. Кроме того, прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника некоторых антибиотиков (например, неомицина, канамицина, тетрациклинов) также вызывает мальабсорбцию и диарею.
- Гипермоторная диарея развивается за счет нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и обусловлена главным образом фармакологическими свойствами препаратов. Эритромицин и другие 14-членные макролиды за счет стимуляции мотилиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта повышают давление в пищеводном сфинктере, увеличивают скорость желудочной эвакуации и время транзита кишечного содержимого в проксимальных отделах толстой кишки. Клавулановая кислота стимулирует перистальтику тонкого кишечника. Бета-лактамы антибиотики (преимущественно цефалоспорины) могут стимулировать моторику кишечника, воздействуя на постсинаптические рецепторы γ -аминомасляной кислоты в мезентеральных сплетениях.
- Секреторная диарея развивается за счет нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот. На фоне приема некоторых антибиотиков (например, клиндамицина, ампициллина) снижается количество 7α -дегидроксилирующих лактобактерий, что приводит к накоплению первичных желчных кислот (хенодезоксихолевой), которые стимулируют секрецию хлора и воды в полость толстого кишечника. Кроме этого, уменьшение анаэробов в полости толстого кишечника на фоне

антибактериальной терапии сопровождается снижением синтеза масляной кислоты, которая регулирует всасывание натрия и воды, что также способствует развитию секреторной диареи.

- Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника и способствуют росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium spp.*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*) [9].

В последние годы все более актуальной становится проблема инфекций, связанных с *C.difficile*. Это связано с появлением новых высоковирулентных штаммов *C.difficile* (риботипы 027, 078, 106), резистентных к фторхинолонам и цефалоспорином 2–3-го поколений, с которыми связывают увеличение частоты и тяжести CdAD [10, 11].

Летальность от CdAD колеблется от 4,9 до 22% [12]. CdAD развивается только при снижении колонизационной резистентности нормофлоры кишечника, что способствует адгезии возбудителя к клеткам слизистой оболочки кишечника. *C.difficile* продуцирует два токсина (токсин А и В), с которыми связывают основные проявления инфекции. Некоторые штаммы *C.difficile* синтезируют бинарный токсин, функция которого пока не установлена. Токсин А связывается со специфическими рецепторами на апикальной поверхности эпителиальных клеток, вызывает изменения цитоскелета и повреждение плотных соединений между клетками. Это способствует проникновению токсина В внутрь клетки, его присоединению к базальной мембране, повышению проницаемости сосудов, выбросу нейропептидов (нейротензину, субстанции Р) и провоспалительных цитокинов (лейкотриенов, простагландина E_2 , $IL-1$, $IL-6$, $TNF-\beta$), апоптозу эпителиальных клеток, образованию псевдомембран, гиперсекреции воды и электролитов [13].

Также необходимо подчеркнуть, что симбиотная микрофлора, населяющая просвет желудочно-кишечного тракта, вырабатывает вещества с антибактериальной активностью (в частности, бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты), которые предотвращают внедрение патогенных микроорганизмов и избыточный рост, развитие условно-патогенной флоры. Наиболее выраженными антагонистическими свойствами обладают бифидобактерии и лактобациллы, энтерококки, кишечная палочка. При нарушении естественной защиты ки-

Информация о препарате

Биогая: капли, таблетки, ОРС (саше)

Биогая – биологически активная добавка, пробиотик. Дополнительный источник живых молочнокислых бактерий *Lactobacillus reuteri Protectis*. Около 10% культуральной смеси *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (Protectis) состоит из дисахаридов, 5% из которых приходится на сахарозу. *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis) поддерживают и регулируют физиологическое равновесие микрофлоры кишечника и процесс пищеварения. *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis) повышают естественную защиту пищеварительной системы, создают благоприятные условия для формирования нормального микробиоценоза кишечника за счет того, что продуцируют молочную, уксусную кислоты, бактериоцины широкого спектра действия (реутерин, рейтероциклин), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте, в том числе *Helicobacter pylori*. *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis) обладают высоким профилем безопасности, устойчивы к желудочному соку и солям желчных кислот. *L. reuteri* DSM 17938 (Protectis) способствуют расщеплению лактозы.

Показания к применению

Пробиотик Биогая рекомендуются в качестве дополнительного источника живых молочнокислых бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (Protectis) для:

- восстановления микрофлоры кишечника у детей с первых дней жизни;
 - нормализации микрофлоры кишечника у детей с коликами;
 - активизации иммунной системы;
- а также для поддержки при терапии:
- бактериальных и микотических инфекций у недоношенных новорожденных;
 - воспалительных заболеваний пищеварительного тракта;
 - хеликобактерной инфекции;
 - аллергических состояний (в том числе диатез у детей, атопический дерматит);
 - кишечных расстройств при адаптации (переезды, начало посещения детского сада, школы).

Подробная информация – см. в листке вкладыше.

шечника возникают условия для размножения условно-патогенной флоры.

То есть развитие ААД обусловлено нарушением качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, фармакологическим, токсическим и аллергическим действием антибактериального препарата. Обычно в развитии ААД, как правило, реализуется несколько механизмов развития диареи, которые часто взаимосвязаны. Например, снижение численности анаэробов в толстом кишечнике может приводить к развитию осмотической, секреторной и инфекционной диареи одновременно.

Клиническая картина

Риск развития идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи зависит от дозы применяемого препарата. Симптоматика не имеет специфических особенностей. Как правило, отмечается резко выраженное послабление стула. Заболевание протекает без повышения температуры тела и лейкоцитоза в крови и не сопровождается появлением патологических примесей в кале (крови и лейкоцитов). При эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не выявляются. Обычно, идиопатическая антибиотик-ассоциированная диарея не приводит к развитию осложнений.

Лечение

При появлении у пациента симптомов ААД прежде всего необходимо отменить антибактериальный препарат, который вызвал развитие диареи. В большинстве случаев ИААД и у трети пациентов с нетяжелыми формами СдАД этого достаточно для нормализации состояния пациента. При отсутствии положительной динамики от отмены антибиотика назначается этиотропная терапия, направленная на элиминацию инфекционного агента, вызвавшего диарею. При легкой и средней степени тяжести *C. difficile*-инфекции назначают метронидазол (А-1), при тяжелой форме инфекции и/или резистентности к метронидазолу – ванкомицин орально (А-1) [14].

Однако антибактериальная терапия СдАД оказывается неэффективной в 18,2% случаев при использовании метронидазола и в 2,8 % случаев назначения ванкомицина. Возможно, это связано с чувствительностью *C. difficile* к этим препаратам. По данным S. Pelaez, у 6,3 % штаммов *C. difficile*, выделенных им за 8-летний период наблюдения, отсутствовала чувствительность к метронидазолу в концентрации 32 г/мл, и 3,1% штаммов *C. difficile* были резистентными к ванкомицину в концентрации 4–16 г/мл. Также следует учитывать, что *C. difficile* является этиологическим агентом только 10–25% ААД, другими инфекционными причинами ААД могут быть *Clostridium spp.*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, токсигенные штаммы *Klebsiella oxytoca*. В таких ситуациях антибактериальную терапию ААД корректируют с учетом чувствительности этиологического агента. К сожалению, даже при эффективном лечении первичного эпизода ААД у 15–30% пациентов в течение 2–12 нед после полного выздоровления наблюдаются рецидивы [15, 16].

Также в комплексном лечении ААД используют сорбенты, проводят коррекцию водно-электролитного баланса, исключают из рациона молочные продукты. Пациентам с СдАД следует избегать приема антидиарейных препаратов, опиатов [17, 18].

Для снижения частоты ААД необходим строгий контроль за назначением антибиотиков с учетом микробиологических особенностей патогенных штаммов, циркулирующих в определенной местно-

сти [19]. Следует строго по показаниям назначать препараты, которые наиболее часто вызывают ААД (например, клиндамицин, цефалоспорины).

Возможность применения пробиотиков в профилактике и лечении ААД

В настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности различных пробиотиков, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника.

Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, замещают функции собственной нормальной кишечной микрофлоры в кишечнике:

- создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных микроорганизмов за счет продукции молочной кислоты, бактериоцинов;
- лактобациллы и энтерококк в тонкой кишке осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров и сложных углеводов (в том числе при лактазной недостаточности);
- участвуют в метаболизме билирубина и желчных кислот (образовании стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот; способствуют реабсорбции желчных кислот).

Сложность оценки эффекта и сравнения действий различных пробиотиков заключается в том, что в настоящее время отсутствуют фармакокинетические модели для исследования у человека сложных биологических веществ, состоящих из компонентов с различной молекулярной массой и не поступающих в системный кровоток.

Все же в отношении некоторых лечебных микроорганизмов получены убедительные данные в отношении профилактики и лечения ААД.

1. *Saccharomyces boulardii* в дозе 1 г/сут предотвращает развитие антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов, находящихся на искусственном питании через катетер; также они предотвращают рецидивы инфекции *Clostridium difficile*.
2. Назначение *Lactobacillus GG* приводит к значительному уменьшению выраженности диареи.
3. *Saccharomyces boulardii* в сочетании с *Enterococcus faecium* или *Enterococcus faecium* SF68 показали себя как эффективные агенты в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи.
4. *Enterococcus faecium* (10⁹ КОЕ/сут) снижает частоту развития антибиотик-ассоциированной диареи с 27 до 9%.
5. *Bifidobacterium longum* (10⁹ КОЕ/сут) предупреждает эритромицин-ассоциированные нарушения функций желудочно-кишечного тракта.

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД связана с непосредственным влиянием на патогены и их токсины, с иммуномодулирующей активностью и с усилением барьерной функции кишечника.

При сравнительной оценке эффективности *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* все пробиотики оказались эффективнее плацебо в профилактике ААД.

По данным L.V. McFarland, из 41 рандомизированного и плацебо-контролируемого исследования 58% показали достоверную эффективность от использования пробиотиков в профилактике ААД. При обобщении данных 16 рандомизированных исследований по использованию пробиотиков на фоне антибактериальной терапии у детей установлено, что ААД встречалась у 9% пациентов в пробиотических группах и у 18 % пациентов в группах контроля [20].

Наиболее часто назначают *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Saccharomyces boulardii* – изолированно или в различных комбинациях. К сожалению, на сегодняшний день имеется недостаточная доказательная база эффективности и профиля безопасности большинства из этих пробиотиков. Например, согласно последнему широкомасштабному рандомизированному контролируемому исследованию, использование смеси лакто- и бифидобактерий оказалось неэффективным в профилактике ААД у пожилых людей (ААД развилась у 10,8% пациентов в пробиотической группе и у 10,4% пациентов в контрольной группе). При метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований по использованию пробиотиков для профилактики ААД выявлено, что только *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG достоверно снижали частоту ААД, при этом *Saccharomyces boulardii* показали эффективность и для профилактики СдАД [21, 22].

В настоящее время идет поиск новых пробиотических бактерий, потенциально эффективных при ААД. В первую очередь это касается *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (Protectis). Ранее была показана позитивная роль этого штамма лактобактерий при кишечных коликах: при его употреблении происходило не только существенное увеличение концентрации лактобактерий ($p=0,002$), но и уменьшение концентрации *Escherichia coli* и аммиака в фекалиях ($p=0,001$) [23]. Также показана эффективность *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (Protectis) при острой диарее у детей и при атопическом дерматите [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов, получающих антибактериальную терапию, показана эффективность пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (Protectis) в количестве 1×10^8 КОЕ/мл при двукратном приеме жевательных таблеток BioGaia в течение 28 дней. Отмечено достоверное снижение частоты возникновения ААД по сравнению с группой плацебо. Также был получен положительный результат при использовании пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 на фоне эрадикационной терапии при инфекции *Helicobacter pylori* [25, 26]. У пациентов имело место не только повышение эффективности эрадикации, но и снижение степени риска ААД.

Таким образом, результаты, полученные при проведении ряда двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, позволяют включить штамм *Lactobacillus reuteri* в группу пробиотиков, используемых в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи.

Литература

- European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases, Guidance, 2009.
- Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. Русский Медицинский Журнал. 2007; 15: 6: 1–6. / Shul'pekova Ju.O. Antibiotikoassociirovannaja diareja. Russkij Medicinskij Zhurnal. 2007; 15: 6: 1–6. [in Russian]
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection. Therap Adv Gastroenterol. 2011 May; 4 (3): 185–197.
- Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhoea. Int. J. Antimicrob. Agents. 2000; 16 (4): 521–526.
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections, J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49: 897–903.
- Miftode E. et al., Discovery of LFF571: An Investigational Agent for Clostridium difficile Infection. J. Med. Chem. 2012; 55 (5): 2376–87.
- Turke D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Welbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37: 22–26.
- Seema A., Mudasar M. Antibiotic Associated Diarrhea in Children Indian pediatrics. 2009; 46 June: 17.
- Emergence of Clostridium difficile-associated disease in Canada, the United States of America and Europe, 2006.
- Закордонец Л.В., Крамарев С.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: механизмы развития и возможности коррекции. Здоровье ребенка. 2013; 7 (50): 17–21. / Zakordonec L.V., Kramarev S.A. Antibiotik-associirovannaja diareja: mekhanizmy razvitiija i vozmozhnosti korrekcii. Zdorov'e rebenka. 2013; 7 (50): 17–21. [in Russian]
- Cartman S.T., Heap J.T., Kuehne S.A., Cockayne A., Minton N.P., 2010. The emergence of 'hypervirulence' in Clostridium difficile. International Journal of Medical Microbiology. 2010; 300: 387–395.
- National Clostridium difficile Standards Group. Report to the Department of Health. J. Hosp. Infect. 2004; 56: Suppl. 1: 1–38.
- Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. Beneficial Microbes. 2013; 4 (1): 39–5.
- Bauer M.P., Kuijper E.J., van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15 (12): 1067–1079.
- Peláez T., Alcalá L., Alonso R., Rodríguez-Créixems M., García-Lechuz J.M. Reassessment of Clostridium difficile susceptibility to metronidazole and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46 (6): 1647–1650.
- Huebner E.S., Surawicz C.M. Treatment of recurrent Clostridium difficile diarrhea. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 2: 203–208.
- Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Смекта в лечении заболеваний кишечника. Русский медицинский журнал. 2005; 13: 7: 464. / Grigor'eva G.A., Meshalkina N.Ju. Smekta v lechenii zaboolevanij kishhechnika. Russkij medicinskij zhurnal. 2005; 13: 7: 464.
- Мазанкова Л.Н. Вторичная дисахаридная недостаточность у детей: клиника, диагностика, тактика терапии: Практическое пособие для врачей. М.: 2010; 13. / Mazankova L.N. Vtorichnaja disakharidnaja nedostatochnost' u detej: klinika, diagnostika, taktika terapii: Prakticheskoe posobie dlja vrachej. M.: 2010; 13.
- Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: ФСП, 2006; 424. / Khavkin A.I. Mikroflora pishhevaritel'nogo trakta. M.: FSP, 2006; 424.
- McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile -disease. Am. J. Gastroenterol. 2006; Suppl. 101 (4): 812–822.
- McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J. Gastroenterol. 2010 May 14; 16 (18): 2202–2222.
- Allen S.J., Wareham K., Wang D., Bradley C., Hut-chings H., Harris W., Dhar A., Brown H., Foden A., Gravenor M.B. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2013. — Early Online Publication, 8 August.
- Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Pediatrics. 2010; 126: e526–e533.
- Abrahamsson TR, Jakobsson MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, Oidaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double blind randomized placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119 (5): 1174–1180.
- Francavilla R. Inhibition of Helicobacter pylori Infection in Humans by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and Effect on Eradication Therapy: A Pilot Study. Helicobacter. 2008; 13:127–134.
- Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Significant Reduction in Helicobacter pylori Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSM17648: A Pilot Study. Probiotics & Antimicro. Prot. 2014. DOI 10.1007/s12602-014-9181-3

Сведения об авторах:

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, Москва