

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: surkov@nczd.ru

Статья поступила: 22.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Во многих научных исследованиях была доказана важная роль микробиоты в поддержании адекватного функционирования макроорганизма и освещены разнообразные проблемы, связанные с нарушениями ее постоянства. Так, одной из наиболее частых причин возникновения кишечного дисбиоза у детей является антибиотикотерапия, на фоне которой может развиваться антибиотикоассоциированная диарея (ААД), связанная, в частности, с патологическим действием продуктов жизнедеятельности *Clostridium difficile*: энтеротоксина (токсина А), цитотоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Тем не менее сведения о распространенности ААД у детей в мире представлены в научной литературе весьма скудно, что не позволяет оценить весь масштаб данной проблемы. Именно поэтому очевидна необходимость постоянного совершенствования представлений врачей разного профиля о роли нормальной микробиоты, этиологических факторах, приводящих к ее патологическим изменениям, подходах к коррекции дисбиотических расстройств. При анализе современной научной литературы установлено, что распространенность ААД у детей в разных странах варьирует от 6,2 до 80%. При этом наибольшая частота (23%) ее возникновения связана с приемом амоксициллина/клавуланата. Кроме того, существуют данные, что риск развития ААД повышается еще больше у детей в возрасте младше 2 лет. В то же время имеются сведения о протективном влиянии на микробиоту кишечника пробиотиков, особенно комплексных препаратов, содержащих сбалансированную комбинацию бифидо- и лактобактерий.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 41–45)

МИКРОБИОТА КАК КОМПЛЕКСНАЯ ЭКОСИСТЕМА

Важная роль микробиоты в обеспечении нормального функционирования организма человека доказана во многих мировых исследованиях. Современная практическая медицина ежегодно пополняется новыми данными о функциях различных штаммов микроорганизмов, патологических явлениях, происходящих

в результате изменения микробиоценоза. В связи с этим вполне закономерно, что на фармацевтическом рынке появляются новые препараты, действие которых направлено на коррекцию дисбиотических нарушений. Именно поэтому необходимость постоянного совершенствования представлений врачей разного профиля о роли нормальной микробиоты, причинах развития ее

A.N. Surkov

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Role of Probiotics in Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children

Numerous scientific studies have proved an important role of microbiota in maintaining adequate functioning of the macroorganism and thrown light upon the various issues associated with functional disturbances. Thus, one of the most common causes of intestinal dysbiosis in children is antibiotic therapy, in the setting whereof antibiotic-associated diarrhea (AAD) associated with, but not limited to, pathological activity of *Clostridium difficile* byproducts — enterotoxin (toxin A), cytotoxin (toxin B) and intestinal peristalsis-inhibiting protein — may develop. However, there are only few published research data on AAD prevalence in children all over the world, which is why it appears impossible to assess the large scale of the problem. That is why it is absolutely necessary to continuously upgrade perception of the role of normal microbiota, etiological factors inducing pathological alterations thereof and approaches to correction of dysbiotic disorders by various medical specialists. Analysis of the current scientific literature demonstrated that AAD prevalence in children varies from 6.2 to 80% depending on the country. The most common (23%) cause of AAD is associated with amoxicillin/clavulanate intake. Moreover, there are data indicating that the AAD development risk is the highest in under-2 children. At the same time, there are data on the protective effect of probiotics, especially of the complex drugs containing a balanced combination of bifidus and lactic bacteria, on microbiota.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics, treatment, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 41–45)

изменений, подходах к коррекции дисбиотических расстройств очевидна.

Лекарственные средства, инфекции и ксенобиотики относятся к числу наиболее существенных факторов, обуславливающих микробиологические нарушения у человека, особенно у ребенка. Также изменению качественного и количественного состава микробной флоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) способствуют голодание, либо переход на новый пищевой рацион (например, парентеральное питание), либо использование элементных диет с преобладанием аминокислот, липидных фракций. Отражаются на состоянии микробной флоры кишечника и оперативные вмешательства на органах брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, сопровождающиеся даже незначительной по степени кровопотерей. Гормональные изменения, стресс, радиация также могут усугублять нарушения микробиоценоза [1, 2].

С современных позиций нормальную микробиоту рассматривают как комплексную, динамически сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом в зависимости от занимаемой ею ниши в организме человека. Под действием различных эндо- и экзогенных факторов качественный и количественный состав микробиоты может изменяться. Выраженные изменения микробной флоры влекут за собой возникновение различных нарушений обменных процессов, играющих большое значение в патогенезе многих заболеваний, в частности патологии ЖКТ [1–3]. При нормальном состоянии макроорганизма микробиоценоз представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина, сохраняя его здоровье путем поддержания биохимического, метаболического и иммунологического баланса [4–6]. Возможность осуществления такой важнейшей и многогранной функции осуществляется кишечной микробиотой в первую очередь за счет формирования колонизационной резистентности, которая обеспечивается конкуренцией с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микробиоты, такие как пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная кислоты, оказывают бактериостатическое действие на дизентерийных шигелл, сальмонелл, многие грибы и др. Эти же биологически активные соединения участвуют в регуляции водного, кислотно-основного и электролитного балансов, липидного и углеводного метаболизма в печени и других тканях [7]. Нормальная микробиота стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, обеспечивая своевременное опорожнение ЖКТ. Также кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Индигенная микробиота может синтезировать многие необходимые для макроорганизма витамины, а также играет роль в регуляции сорбции и экскреции многих ионов и катионов [2, 7].

Как уже говорилось, различные лекарственные средства могут вызывать выраженные микробиологические нарушения ЖКТ. В их числе лидируют различные антибактериальные средства (АС), которые чрезвычайно часто и широко используются в лечении большого спектра заболеваний у детей. Однако, оказывая свое специфическое действие на патогенный возбудитель, АС параллельно действуют на индигенную флору, приводя к дисбактериозу с возможным развитием антибиотикоассоциирован-

ной диареи (ААД), под которой принято понимать необъяснимые другими причинами два или более эпизодов жидкого стула в течение двух последовательных суток, которые возникли в течение 2 ч от начала антибиотикотерапии и продолжаются вплоть до двух месяцев от этого момента [1, 8–11].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ В МИРЕ

К сожалению, в мировой литературе сведения о распространенности ААД у пациентов детского возраста представлены лишь небольшим количеством серьезных научных работ (табл.) [12–20]. В исследовании, проведенном P. Jirapinuo и соавт. в Таиланде, показано, что ААД отмечалась у 6,2% из 225 детей, получавших амоксициллин и клоксациллин. При этом наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости ААД при применении амоксициллина/клавуланата (16,7%) по сравнению с пациентами, применявшими амоксициллин (6,9%) или эритромицин (11,1%), хотя разница не была статистически значимой [15].

Недавнее исследование, проведенное D. Turke и соавт. в США, показало, что ААД развилась у 11% (71 из 650) детей, применявших АС. Интересно, что симптоматика прогрессировала непосредственно во время курса антибиотикотерапии более чем у 2/3 пациентов и только в 15% случаев — в течение 1 нед после прекращения лечения антибактериальными средствами. У 17% детей, развивших диарею в момент проведения антибиотикотерапии, симптомы продолжались и после ее отмены. Авторы обнаружили, что ААД в среднем возникала на 5-й ($5,3 \pm 3,5$) день от начала применения АС и длилась $4,0 \pm 3,0$ сут, в связи с чем госпитализация в стационар таких пациентов не требовалась. Наибольшая заболеваемость ААД приходилась на детей в возрасте от 2 мес до 2 лет (18%), а наибольшая ее частота отмечалась у детей, принимавших такие антибиотики, как амоксициллин/клавуланат (23%), эритромицин (16%), пенициллин G и V (3%), пенициллины A и M (11%), цефалоспорины (9%), макролиды (8%), триметоприм/сульфаметоксазол (6%). При этом ААД развивалась достоверно быстрее при применении амоксициллина/клавуланата по сравнению с другими антибиотиками, но не зависела от пути введения препарата (парентерально или перорально). Относительный риск возникновения ААД у ребенка, принимающего амоксициллин/клавуланат, составлял 2,43 (диапазон — 1,4–4,21) и повышался до 3,5 (1,89–6,46), если ребенок имел возраст младше 2 лет [16].

Несколько публикаций, где также представлены сведения о распространенности ААД, являются клиническими исследованиями, в которых оценивалась эффективность пробиотической терапии. Так, J. A. Vanderhoof и соавт. выявили признаки ААД у 26 из 95 детей, получавших плацебо [13]. В других аналогичных работах указывается более высокая частота развития ААД. Такой результат, очевидно, связан с тем, что анализ проводился на малых выборках пациентов [14, 15, 17, 18] или же в группе больных, получавших исключительно амоксициллин/клавуланат [12]. В некоторых из указанных исследований авторами использовалась нестандартная дефиниция ААД, что отразилось на ее более частом выявлении [15, 17, 18].

Согласно данным двух рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в Польше, 17% детей в группе, получавших плацебо, развили симптоматику ААД, однако количество пациентов этой группы

Таблица. Распространенность антибиотикоассоциированной диареи (ААД) у детей в мире

Авторы	Место проведения исследования	Тип исследования	Определение ААД	Распространенность ААД	Возраст обследуемых	Группа антибиотика	Амбулаторные или стационарные пациенты
Mitchell и соавт. [12]	США	Изучение распространенности	Верное	22 из 76 (28,9%)	12–47 мес	Амоксициллин/клавуланат	Амбулаторные
Vanderhoof и соавт. [13]	США	РКИ	Верное	25 из 95 (26%)	От 6 мес до 10 лет	Все	Амбулаторные
Arvola и соавт. [14]	Финляндия	РКИ	Верное	9 из 58 (16%)	От 2 нед до 12,8 года	Все, но 38 из 58 получали амоксициллин	Амбулаторные
Jirapinyo и соавт. [15]	Таиланд	КИ	Неизвестно	8 из 10 (80%)	1–36 мес	Все	Стационарные
Turke и соавт. [16]	США	Изучение распространенности	Верное	71 из 650 (11%)	От 1 мес до 15,4 лет	Все	Амбулаторные
La Rosa и соавт. [17]	Италия	КИ	Неверное	31 из 50 (62%)	Средний возраст — 6,6 года	Все	Амбулаторные
Sekhi и соавт. [18]	Япония	КИ	Не известно	16 из 27 (59%)	Не указан	Все	Амбулаторные
Kotowska и соавт. [19]	Польша	РКИ	Верное	22 из 127 (17,3%)	От 5 мес до 15 лет	Все	Амбулаторные и стационарные
Damrongmanee и соавт. [8]	Таиланд	Изучение распространенности	Верное	14 из 225 (6,2%)	От 3 мес до 14,5 лет	Все	Амбулаторные
Ruszczynski и соавт. [20]	Польша	РКИ	Верное	20 из 120 (17%)	От 3 мес до 14 лет	Все	Амбулаторные и стационарные

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; КИ — клиническое исследование.

было небольшим, что не позволяет адекватно оценить истинную распространенность заболевания [19, 20]. M. S. Kramer и соавт., оценивая характер и распространенность побочных эффектов со стороны ЖКТ в когорте из 2714 детей, получавших лечение антибиотиками, сообщали о том, что диарея развивалась в 3,6% случаев, но конкретное определение ААД не обозначалось. Относительный риск развития диареи колебался от 3 до 5 для пенициллинов V, амоксицилина и нистатина; составлял 6,5 для цефалоспоринов I поколения и 10,2 — для клотримазола [21].

РОЛЬ CLOSTRIDIUM DIFFICILE В РАЗВИТИИ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Среди разнообразия этиологических факторов ААД наибольшее значение придается *C. difficile* — грамположительной аэробной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству АС. В составе нормальной микрофлоры кишечника популяция *C. difficile* не превышает 0,001–0,01%, но в случае приема антибиотиков она может возрасти до 15–40% [22, 23]. Однако, вопрос об истинной распространенности *C. difficile* у детей с ААД продолжает оставаться дискуссионным. Так, например, по данным L.J.F. Pinto и соавт., лишь у 6 (11,7%) из 51 стационарного пациента и 2 (6,6%) из 30 амбулаторных, имевших клинические признаки ААД, была выявлена *C. difficile* [24]. В то же время при проведении ретроспективного когортного исследования на базе Детского медицинского центра в США за период 2001–2006 гг. было выявлено 513 детей, имевших *C. difficile*. При этом доля таких пациентов в возрасте старше 2 лет увеличи-

лась с 46 до 64%. Заболеваемость значительно возросла у амбулаторных пациентов, особенно у тех, кто обращался в отделение скорой медицинской помощи (1,18 против 2,47 случаев на 1000 визитов; $p = 0,02$). Напротив, доля стационарных больных с *C. difficile* за исследуемый период заметно снизилась (1,024 против 0,680 случаев на 1000 койко-дней; $p = 0,004$) [25]. По данным A. Gogate и соавт., если еще 10 лет назад заболеваемость *C. difficile* у детей с ААД в Индии не превышала 3,6%, то в последние годы она резко возросла до 18% в возрастной группе пациентов от 5 до 12 лет [26].

Свое патологическое действие *C. difficile* оказывает путем продукции в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их патологическое действие на кишечную слизистую оболочку способствует возникновению воспалительных изменений. Стимулируя гуанилатциклазу, энтеротоксин оказывает провоспалительное и просекреторное действие, приводя к повышенной секреции жидкости в просвет кишки и вызывая диарею. Цитоксин, обладая выраженным цитотоксическим действием, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [22, 27]. Возникновение ААД может быть связано не только с *C. difficile*, но и другими микроорганизмами, а именно: *Clostridium perfringens* (тип А), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Одним из механизмов развития диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков может являться и развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микробной флоры. Это отражается на метаболизме углеводов, нарушает образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея). Среди причин развития ААД следует учитывать и побочные действия самих АС, патологически влияющих на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящие в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и продукты ее метаболизма усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Также повышение моторной функции толстой кишки могут вызывать макролиды. При применении АС из группы цефалоспоринов может развиваться диарея, связанная с неполным всасыванием препарата из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи) [22, 27].

Лабораторная диагностика микробиологических нарушений кишечника предусматривает копрологический, биохимический анализ кишечного содержимого, культуральное исследование соскоба слизистой оболочки кишечника, анализ кала на флору, применение дыхательного теста и анализ кала на дисбактериоз [28–30].

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Одним из основополагающих принципов идиопатической терапии является отмена АС. При этом всегда необходимо проведение мер, направленных на предотвращение обезвоживания и нормализацию электролитного баланса. Актуальным является применение энтеросорбентов. При терапии ААД, причина которой связана с *C. difficile*, эффективны метронидазол, ванкомицин и рифаксимин. Сохранение и коррекция микробиологии кишечника требует назначение пробиотиков, цитомукопротекторов, метаболитов бактерий-симбионтов и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и др. [31–35].

В настоящее время доказана взаимосвязь характера питания и микробной флоры ЖКТ, поэтому большое значение в профилактике нарушений микробиоты кишечника придается пребиотикам, которые оказывают селективное действие на индигенную микробиоту без усиления роста и размножения токсигеннопродуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактероидов. К пребиотикам относятся неперевариваемые компоненты пищи — низкомолекулярные углеводы (фруктозо- и галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол). Они не могут быть подвергнуты гидролизу пищеварительными ферментами человека, не абсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта и являются субстратом для избирательной стимуляции роста, а также метаболической активности бактерий (например, бифидо- и лактобактерий), заселяющих толстый кишечник. Эти вещества содержатся в больших количествах в молочных продуктах, крупах, хлебе, кукурузных хлопьях, луке репчатом, чесноке, горохе, фасоли, артишоках, бананах и др. Также существуют и лекарственные препараты, которые относятся к пребиотикам (например, лактулоза) [36–40].

Хорошим эффектом в профилактике ААД обладают пробиотики, причем наиболее удачными по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной цене являются мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики, к которым, например, относятся пробиотические комплексы РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео (Никомед, Россия), разработанные для взрослых и детей старше 3 лет [41].

РиоФлора Баланс Нео — пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию из восьми пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus plantarum* W62, *Lactobacillus rhamnosus* W71, *Lactobacillus salivarius* W24. Каждая капсула содержит не менее 500 млн (5×10^8 КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов.

В исследованиях ряда авторов было доказано положительное влияние данного пробиотика на метаболизм микробиоценоза кишечника. Его применение сопровождалось повышением активности представителей нормальной микробиоты, снижением активности протеолитической микробиоты, а также увеличением синтеза бутирата, играющего важную роль в процессе пролиферации эпителия крипт и регуляции моторики толстой кишки. При одновременном назначении с антихеликобактерной терапией пробиотик оказывал протективное действие на микробиоту кишечника, снижал проявления диспепсии, препятствовал развитию дисбиоза, то есть демонстрировал эффективность при купировании развившихся дисбиотических изменений: успешно ликвидировал связанные с ними симптомы диспепсии и восстанавливал нормальную метаболическую активность микробиоты кишечника [42]. Препарат рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище — источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий). Взрослым и детям старше 3 лет назначают по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема 10–14 дней. При необходимости курс можно повторить. Во время курса антибиотикотерапии рекомендуется прием препарата с временным интервалом 2 ч до или после перорального приема антибиотика, а если антибиотик назначен в инъекционной форме, то капсулы могут назначаться перорально 2 раза в сут независимо от времени инъекций [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современной научной литературы показал, что распространенность ААД у детей в разных странах сильно варьирует и колеблется от 6,2 до 80%, что в ряде случаев связано с малой выборкой пациентов или неверной дефиницией ААД. Тем не менее наибольшая частота (23%) ее возникновения связана с приемом амоксициллина/клавуланата. Кроме того, обнаружены данные о том, что риск развития ААД еще больше повышается, если ребенок имеет возраст младше 2 лет. В то же время имеются сведения о протективном влиянии на микробиоту кишечника пробиотиков, особенно комплексных препаратов, содержащих сбалансированную комбинацию бифидо- и лактобактерий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обозначить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. *Москва: Педиатрия*. 1999. 48 с.
2. Сурков А. Н. Тактика лечения острых кишечных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 141–47.
3. Микробиота пищеварительного тракта. Под ред. А. И. Хавкина. *Москва: Фонд социальной педиатрии*. 2006. 416 с.
4. Хавкин А. И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации. *Москва*. 2004. 40 с.
5. Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шентулин А. А., Ивашкин В. Т. Физиологическое значение кишечной микробиоты. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2011; 2: 75–8.
6. Урсова Н. И. Нарушения микробиоты и дисфункции билиарного тракта у детей. Под ред. проф. Г. В. Римарчук. *Москва*. 2005. 218 с.
7. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Зверков И. В., Чичерин И. Ю. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии. *Москва*. 2010. 50 с.
8. Damrongmanee A., Ukarapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Asso Thai*. 2007; 90: 513–7.
9. Авдеева Т. Г., Рябухин Ю. В., Парменова Л. П., Крутикова Н. Ю., Жлобницкая Л. А. Детская гастроэнтерология: руководство. *Москва: ГЭОТАР-Медиа*. 2011. 192 с.
10. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Савицкая К. И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей. Учебное пособие. *Москва: МОНИКИ*. 2000. 48 с.
11. Alam S., Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 491–96.
12. Mitchell D. K., Van R. D., Mason E. H., Norris D. M., Pickering L. K. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 514–9.
13. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*. 1999; 135: 564–8.
14. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkanen H., Salminen S., Maunula L. et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999; 104: e 64.
15. Jirapinyo P., Densupsoontorn N., Thamonsiri N., Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai*. 2002; 85 (Suppl. 2): S739–42.
16. Turke D., Bernet J. P., Marx J., Kempf H., Giard P., Welbaum O., Lacombe A., Rembert F., Toursel F., Bernasconi P., Gottrand F., McFarland L. V., Bloch K. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 22–6.
17. La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Ini G. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children: a multicentric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*. 2003; 55: 447–52.
18. Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiyama A. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int*. 2003; 45: 86–90.
19. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccaromyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 583–90.
20. Rusczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacol Therap*. 2008; 28: 154–61.
21. Kramer M. S., Hutchinson T. A., Naimark L., Contardi R., Flegel K. M., Leduc D. G. Antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in general pediatric outpatients. *Pediatrics*. 1985; 76: 365–70.
22. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. проф. Н. П. Шабалова. *Москва: МЕДпресс-информ*. 2011. 736 с.
23. 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; 101 (4): 812–22.
24. Pinto L. J. F., Alcides A. P. P., Ferreira E. O., Avelar K. E. S., Sabra A., Domingues R. M. C. P. et al. Incidence and importance of *Clostridium difficile* in paediatric diarrhoea in Brazil. *J Med Microbiol*. 2003; 52: 1095–9.
25. Benson L., Song X., Campos J., Singh N. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 1233–5.
26. Gogate A., De A., Nanivadekar R., Mathur M., Saraswathi K., Jog A. et al. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhea due to *Clostridium difficile* in children. *Indian J Med Res*. 2005; 122: 518–24.
27. Болезни кишечника у детей. Под общей редакцией А. М. Запруднова. *Москва: Анахарсис*. 2009. 280 с.
28. Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2001; 2: 67–72.
29. Максимов В. А., Далидович К. К., Чернышев А. Л., Мельников В. Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. *Пенза: Информационно-издательский ПГУ*. 2005. 228 с.
30. Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Тюрина Т. К. Нарушение микробиоты кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении). Лекция для врачей. *Москва*. 2009. 32 с.
31. Казначеева Л. Ф., Ишкова Н. С., Казначеев К. С., Молокеев А. В. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей. Под ред. Л. Ф. Казначеевой. *Новосибирск*. 2006. 48 с.
32. Kale-Pradhan P. B., Jassal H. K., Wilhelm S. M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (2): 119–26.
33. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 16 (4): 521–6.
34. Doron S. I., Hibberd P. L., Gorbach S. L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42 (Suppl. 2): S58–63.
35. Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006; 149 (3): 367–72.
36. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. *Москва: ГРАНТЬ*. 1998. Т. 1. 288 с.
37. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Хавкин А. И., Эйберман А. С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. *Москва*. 2006. 44 с.
38. Татьяна О. Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 77–82.
39. Сурков А. Н. Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (2): 132–6.
40. Сурков А. Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 59–65.
41. Урсова Н. И. Антибиотикоассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Трудный пациент*. 2013; 11 (2–3): 22–8.
42. Ли И. А., Сильвестрова С. Ю., Дроздов В. Н. Пробиотик РиоФлора Баланс Нео и антихеликобактерная терапия — повышение эффективности лечения за счет снижения нежелательных явлений. *Медицинский совет*. 2013; 10: 100–3.
43. Самсонов А. А., Плотникова Е. Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотикоассоциированную диарею. *Трудный пациент*. 2012; 10 (6): 16–24.