

Экоантибиотики: новые возможности антибиотикотерапии в педиатрической практике

О.А.Низовцева
РМАПО, Москва

В статье рассматриваются осложнения антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей у детей, в том числе нарушение работы кишечника. Лечение дисбиозов кишечника с помощью пробиотиков не всегда оказывается успешным. В настоящее время доступен новый класс препаратов – экоантибиотики, которые содержат в своем составе непосредственно антибиотик и самый эффективный пребиотик – лактулозу в особой форме ангидро.

Ключевые слова: антибиотики, экоантибиотики, лактулоза, дети.

Ecoantibiotics: new approaches to antibiotics usage in pediatrics

O.A.Nizovtseva
RMAPE, Moscow

The paper reviews antibiotic-associated complications during the treatment of respiratory tract infections in children. Those include disturbances in intestine function. Strategy of intestine dysbiosis correction with probiotics is not always effective. Nowadays a new form of antibiotics called ecoantibiotics is available. These drugs consist of antibacterial agent (as in ordinary antibiotics) and plus the most effective probiotic agent – lactulose in special anhydrous form.

Keywords: antibiotics, ecoantibiotics, lactulose, children.

Острота проблемы респираторных инфекционных заболеваний в педиатрической практике связана с их широким и повсеместным распространением в детской популяции, риском развития серьезных осложнений, особенно у детей раннего возраста. Среди возбудителей респираторных заболеваний бактерии занимают одно из ведущих мест и считаются основной причиной возникновения первичной или вторичной (поствирусной) инфекции. Необходимость улучшения результатов лечения воспалительных и гнойно-септических заболеваний у детей не вызывает сомнений [1]. Эта проблема особенно актуальна сегодня, в условиях быстро пополняющегося арсенала антибактериальных

средств, меняющегося спектра микроорганизмов и их чувствительности к препаратам.

Наиболее широко при лечении бронхитов у детей в настоящее время используются три группы препаратов – пенициллин и его производные из группы аминопенициллинов, оральные цефалоспорины второго поколения и макролиды [3]. Наиболее принятой практикой [2] является назначение при типичной картине острого бронхита (высокая температура, интоксикация, кашель, выраженные физикальные изменения в легких) в качестве препарата выбора амоксициллина или лучше амоксициллина клавуланата. Альтернативными препаратами (при неэффективности в течение 48–72 ч терапии, непереносимости) могут стать цефалоспорины и макролиды.

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (амоксициллин, ко-амоксиклав) и цефалоспорины II поколения (цефакор, цефуроксим аксетил) эффективны против наиболее вероятных возбудителей внебольничных бронхитов и пневмоний (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*), относятся к наиболее безопасным группам антибиотиков и все имеют пероральные формы. При типичной картине заболевания (высокая температура, интоксикация, кашель, выраженные физикальные изменения в легких) они рассматриваются в качестве препаратов выбора.

При атипичных проявлениях болезни (нормальная или субфебрильная температура, отсутствие отчетливой интоксикации и одышки, невыразительность физикальных данных при наличии упорного, сухого или непродуктивного коклюшеподобного навязчивого кашля) препаратами выбора являются макролиды. Макролиды рекомендуется использовать у детей в качестве стартовой терапии при лечении атипичных инфекций органов дыхания (микоплазменные и хламидийные бронхиты и пневмонии), а также в тех случаях, когда имеется непереносимость бета-лактамов антибиотиков. Их включение в перечень препаратов выбора при пневмониях у детей старше 5 лет связано с возрастанием этиологической роли микоплазменной и хламидофильной инфекции в этом возрасте. В остальных случаях (при ангинах, фарингитах, бронхитах, а также при пневмониях у детей младше 5 лет) они рассматриваются как альтернативные антибактериальные средства, которые могут быть назначены в случае отсутствия эффекта от стартовой терапии, при развитии побочных и нежелательных явлений, связанных с применением препаратов первого ряда [5, 7].

Одна из наиболее важных проблем при лечении заболеваний органов дыхания у детей – это отсутствие эффективных антибиотиков, способных подавлять патогенные микроорганизмы, не вызывая иммунологических сдвигов и негативного воздействия на индигенную микрофлору кишечника.

Многочисленная кишечная микрофлора, заселяющая практически все отделы желудочно-кишечного тракта (максимально представленная в толстой кишке), выполняет жизненно важные для макроорганизма функции, обеспечивая его питательными веществами, витаминами, поддерживая функциональную активность иммунной системы и многое другое. Установлено, что около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано в

Сведения об авторе:

Низовцева Ольга Александровна – к.м.н., научный сотрудник Института клинической фармакологии НЦЭСМП

слизистой оболочке кишечника; она на 25% состоит из иммунологически активной ткани, а каждый метр кишечника содержит около 1010 лимфоцитов. Под воздействием эндогенных и/или экзогенных факторов состав кишечной микрофлоры может меняться, что нарушает нормальное течение физиологических процессов, а в отдельных случаях – приводит к тяжелым патологическим состояниям [10–12]. Причиной нарушения кишечного микробиоценоза может стать практически любое заболевание органов пищеварения, в первую очередь – заболеваний, сопровождающихся нарушениями процессов переваривания и всасывания, вследствие чего меняется состав внутренней среды в кишке и условия существования кишечных микроорганизмов. Другая возможная причина развития дисбактериоза кишечника – применение антибиотиков, которые прямо влияют на микроорганизмы и существенно изменяют «микробный пейзаж» желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В процессе лечения обычными (однокомпонентными) антибиотиками подавляется не только патогенная, но и полезная микрофлора пищеварительного тракта.

Дисбактериозом кишечника называют качественное и/или количественное изменение состава кишечной микрофлоры, он всегда вторичен. Среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые не обладали бы негативным действием на ЖКТ. Для обозначения комплекса изменений в кишечнике и соответствующих клинических проявлений, связанных с дисбактериозом на фоне применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто используется термин

антибиотик-ассоциированная диарея (antibiotic associated diarrhea) (ААД), эквивалентом которого, по существу, является термин «антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника» [8]. Можно выделить три группы причин диареи, развивающейся на фоне приема антибиотиков [6]:

- Аллергические, токсические, и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков.
- Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике.
- Избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры.

Частота ААД, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39%. Среди детей, получавших перорально антибактериальные средства широкого спектра действия, частота регистрации этого состояния составляла от 5 до 62% [1–15]. Под термином ААД в настоящее время принято понимать появление трех или более эпизодов жидкого стула в течение двух или более последовательных дней, развивающихся на фоне начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотика [9]. Симптомы, развившиеся на фоне применения антибиотикотерапии, могут варьировать от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита.

Наиболее серьезным и даже угрожающим жизни состоянием, связанным с антибиотик-ассоциированным дисбактериозом кишечника, является так называемый *C.difficile*-ассоциированный колит, вызванный избыточным размножением в кишечнике *C.difficile*. Последний в норме выявляют при бактериоло-

ЭКОАНТИБИОТИКИ

ЩИТ И МЕЧ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК

- ✓ Биозквивалентен оригинальному препарату антибиотика по противомикробной активности
- ✓ Лактулоза в составе Экоантибиотика не влияет на фармакокинетику антибиотика
- ✓ Поддерживает баланс микрофлоры кишечника
- ✓ Препятствует развитию антибиотик-ассоциированной диареи (ААД)
- ✓ Пребиотическая доза лактулозы не вызывает слабительного эффекта
- ✓ Повышает приверженность пациентов лечению



Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ



АВВА РУС
www.avva-rus.ru

ОАО "АВВА РУС" Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, к.9.
Тел. (495) 956-75-54

гическом исследовании у 1–3% здоровых лиц, но более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию. У некоторых больных на фоне угнетения нормальной флоры приемом антибиотиков происходит лавинообразный рост популяции *C.difficile* с изменением его токсигенных свойств, в том числе повышением синтеза энтеротоксина А и цитотоксина В. Результатом этого становится тяжелое поражение слизистой оболочки толстой кишки. Чаще всего *C.difficile*-ассоциированный колит развивается при применении клиндамицина или линкомицина, полусинтетических пенициллинов, реже – цефалоспоринов с широким спектром антибактериального действия. Наиболее тяжелой формой *C.difficile*-ассоциированного колита является псевдомембранозный колит, летальность при развитии которого достигает 30% [16–18].

Типичными симптомами псевдомембранозного колита являются сильные боли в животе, подъем температуры до 40°C, частый (10–20 раз в сутки) жидкий стул с примесью слизи и крови. Также часто наблюдаются признаки тяжелого эндотоксикоза, а в крови выявляют лейкоцитоз и увеличение СОЭ. В толстой кишке обнаруживаются гиперемия слизистой оболочки и фибриновые пленки, образовавшиеся на участках некроза слизистой оболочки, в виде бледных серовато-желтых бляшек размером 0,5–2,0 см в диаметре на слегка приподнятом основании. Гистологически выявляются участки некроза слизистой оболочки толстой кишки, отек подслизистого слоя, круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки и фокальные экстравазаты эритроцитов. Наиболее доступным диагностическим тестом при псевдомембранозном колите является определение в фекалиях токсина А *C.difficile* методом латекс-агглютинации [14].

Первый год жизни ребенка, и особенно первые его месяцы, являются наиболее уязвимыми с точки зрения развития любого дисбактериоза кишечника, в том числе антибиотик-ассоциированного. Это связано с процессом становления микрофлоры, что в сочетании с незрелостью иммунной системы делает ее весьма неустойчивой по отношению ко многим экзогенным факторам. Антибиотикотерапия, даже обоснованная, у детей первого года жизни может привести к тяжелому дисбактериозу кишечника, особенно это касается детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Риск развития дисбактериозов также особенно высок в многочисленной группе часто болеющих детей (ЧБД). ЧБД – это группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзитных системных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. ЧБД имеют наиболее высокий риск по развитию бактериальных осложнений при острых респираторных заболеваниях, что делает обоснованным назначение антибактериальной терапии в ряде случаев. В результате повышенной чувствительности организма к различным инфекционным агентам и снижения защитных механизмов у таких детей наиболее велика вероятность развития осложнений со стороны ЖКТ, которые могут переходить в хронический и вялотекущий процесс. К группе риска развития ААД на фоне приема антибиотиков относятся дети, страдающие различными хроническими заболеваниями ЖКТ – запоры и поносы различного происхождения, хронический гастродуоденит, синдром нарушенного кишечного всасывания, болезни толстой кишки, непереносимость определенных продуктов, пищевая аллергия;

Информация о препарате

ЭКОКЛАВ (АВВА-РУС)

Амоксициллин + клавулановая кислота + лактулоза

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты – ингибитора β-лактамаз. Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра; действует бактерицидно, угнетая синтез белка клеточной стенки чувствительных бактерий на стадии роста. Клавулановая кислота обладает высоким сродством к бактериальным бета-лактамазам и образует с ними стабильный комплекс. Таким образом, биодеградация амоксициллина бета-лактамазами предотвращается, а бактерицидная активность антибиотика сохраняется. Клавулановая кислота ингибирует β-лактамазы II–V типов по классификации Ричмонда–Сайкса и не активна в отношении β-лактамаз I типа, продуцируемых *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp.

Комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты по результатам испытаний *in vitro* и клинических исследований активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы);

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Enterobacter* spp. (несмотря на то что большинство штаммов *Enterobacter* устойчивы *in vitro*, клинически доказана эффективность препарата при лечении вызванных этим возбудителем инфекционных заболеваний мочевыделительной системы); *Escherichia coli* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); *Haemophilus influenzae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); *Klebsiella* spp. (все известные штаммы продуцируют β-лактамазы); *Moraxella catarrhalis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы).

По результатам исследований *in vitro* показана чувствительность к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); *Staphylococcus saprophyticus* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); (β-лактамаз не продуцирует); *Streptococcus pyogenes* (β-лактамаз не продуцирует); *Streptococcus* spp. группы *viridans* (β-лактамаз не продуцирует).

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Eikenella corrodens* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); *Proteus mirabilis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы).

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides* spp., включая *Bacteroides fragilis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы); *Fusobacterium* spp. (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы); *Peptostreptococcus* spp. (β-лактамаз не продуцирует).

Лактулоза, входящая в состав Экоклава в качестве бифидогенного фактора, является синтетическим дисахаридом, молекула которого состоит из остатков галактозы и фруктозы. Лактулоза в желудке и верхних отделах кишечника не всасывается и не гидролизует. Высвобождающаяся из таблеток Экоклава лактулоза в качестве субстрата ферментируется нормальной микрофлорой толстого кишечника, стимулируя рост бифидобактерий и лактобацилл. В результате гидролиза лактулозы в толстом кишечнике образуются органические кислоты – молочная, уксусная и муравьиная, подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие вследствие этого продукцию азотсодержащих токсических веществ. Таким образом, лактулоза в составе Экоклава снижает повреждающее действие антибиотика на нормальную микрофлору кишечника и риски побочных эффектов, связанные с дисбиозами.

Другие разделы – см. в инструкции по применению препарата.

а также дети, имеющие ранее в анамнезе дисбактериоз. Перенесенные операции, наличие хронических очагов инфекций, психоэмоциональные стрессы приводят к ослаблению иммунной системы, что значительно повышает риск развития неблагоприятных явлений при лечении антибиотиками.

Большинство современных антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя действие каждого из них имеет определенные особенности. Наиболее часто диарея возникает у пациентов при приеме пенициллинов, линкозамидов, цефалоспоринов, макролидов и тетрациклинов [13]. Одним из наиболее часто применяемых антибиотиков в педиатрической практике является комбинированный препарат, содержащий полусинтетический пенициллин – амоксициллин и ингибитор лактамаз – клавулановую кислоту. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий (например, *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides* spp.). Однако, как известно, для амоксициллина в его комбинации с клавуланатом, особенно при приеме *per os*, характерны выраженные расстройства ЖКТ. Причиной считается высокая активность антибиотика против энтерококков и анаэробов, то есть нормальной микрофлоры кишечника [16]. Большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C.difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов семейства *Enterobacteriaceae* и, в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C.difficile* [18–20].

Лечение дисбактериозов, возникших в результате проведенной антибиотикотерапии, возможно путем назначения различных пробиотиков, которые не всегда совместимы с представителями нормофлоры, модулируют иммунное воспаление и в течение нескольких дней элиминируются из кишечника. Физиологический подход к поддержанию и восстановлению собственной микрофлоры кишечника состоит в использовании пробиотиков.

В связи с этим особый интерес представляет появление на российском рынке Экоантибиотиков – уникальных антибактериальных препаратов. Экоантибиотики – это препараты, в состав которых помимо антибиотика входит еще и пребиотик – лактулоза, который снижает повреждающее действие антибиотика на нормальную микрофлору кишечника и риски побочных эффектов, связанные с дисбактериозом. Такое сочетание позволяет проводить антибактериальную терапию известными и хорошо зарекомендовавшими себя антибиотиками, при этом используя их более безопасные формы.

Экоантибиотики биоэквивалентны антибиотикам соответствующих МНН по противомикробной активности, что подтверждено заключениями о биоэквивалентности. Эти оригинальные препараты защищены патентами более чем в 30 странах мира. В России инновационные средства производятся на предприятии компании ОАО «АВВА РУС», входящем в состав российско-швейцарского холдинга AV-VA AG.

Экоантибиотики представлены тремя классами, являющимися основными для эффективной системной антибактериальной терапии: β-лактамы Экобол (амоксициллин) – таблетки 250 и 500 мг и Экоклав (амоксициллин с клавулановой кислотой) – таблетки п/о 250 + 125 мг; 500 + 125 мг; 875 + 125 мг и порошок для приготовления суспензий для приема

внутри 125 + 31,25 мг и 250 + 62,5 мг; макролиды Экомед (азитромицин) – капсулы 250 мг и таблетки п/о 500 мг и Экозитрин (кларитромицин) – таблетки п/о 250 и 500 мг; фторхинолоны Эколевид (левофлоксацин) – таблетки п/о 250 и 500 мг и Экоцифол (ципрофлоксацин) – таблетки п/о 500 мг.

Каждый экоантибиотик содержит стандартную дозировку традиционного антибиотика и самый эффективный пребиотик – лактулозу в особой форме ангидро. Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. В небольших количествах лактулоза может образовываться в естественных условиях из лактозы: при нагревании молока до температур выше 100°C. Для промышленного же производства лактулозы разработаны специальные способы ее синтеза [20, 21]. Пребиотический эффект этого соединения был доказан в многочисленных исследованиях. В частности, было продемонстрировано, что микрофлора способна эффективно метаболизировать лактулозу до короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, утилизируются колоноцитами. В результате нормализуется трофика эпителия толстой кишки, улучшается микроциркуляция в ней, обеспечивается адекватная моторика, всасывание воды, магния и кальция. Постепенно по мере приема лактулозы метаболическая активность микрофлоры кишечника возрастает и увеличивается ее способность метаболизировать более высокие дозы лактулозы, вплоть до 15–20 мл. Таким образом, одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы не приводит к изменению частоты стула, а наоборот, и способен оказывать антидиарейное действие. Также было установлено, что прием лактулозы снижает популяцию *Clostridium* spp. Безопасность лактулозы доказана в клинических испытаниях, что определяет возможность ее применения даже у недоношенных детей [22].

Лактулоза ангидро, входящая в состав каждого экоантибиотика, имеет самый высокий индекс активности среди известных пребиотиков. Содержание ее равно пребиотическим дозам – 1–2 г/сут, что не влияет на моторику кишечника и не вызывает метеоризма, диареи. Лактулоза в инновационной форме ангидро принципиально отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки. Обычная лактулоза применяется в фармацевтике в форме 65% сиропа и содержит значительное (до 35%) количество примесей. В отличие от нее, лактулоза ангидро содержит 97–99% чистой лактулозы, а количество примесей в ней суммарно не превышает 3%.

Как пребиотик, лактулоза ангидро стимулирует рост и жизнедеятельность собственной полезной микрофлоры, является идеальным субстратом и источником энергии для бифидобактерий и лактобацилл, составляющих ее основу. В отличие от некоторых пробиотиков, лактулоза ангидро не несет опасности трансмиссивной антибиотикорезистентности. Кроме того, поддерживая кишечную микроэкологию, лактулоза ангидро стимулирует собственный иммунитет.

После приема внутри абсорбируемая часть антибиотика через кровоток и печень воздействует на очаг инфекции, оказывая бактерицидное действие на патогенную микрофлору, при этом повреждая нормальную микрофлору кишечника. Но, одновременно, лактулоза ангидро стимулирует рост кишечной нормофлоры и компенсирует негативное влияние антибиотика.

Препаратами выбора при бактериальных воспалениях верхних дыхательных путей, как и осталь-

ных инфекционных респираторных заболеваний у детей, являются амоксициллины в чистом виде или в сочетании с клавулановой кислотой. В легких и среднетяжелых случаях целесообразно назначать пенициллины для орального приема, в частности Экобол, который представлен в дозах 250 и 500 мг. Наиболее частым возбудителем ангины, фарингитов у детей является β -гемолитический стрептококк группы А, который имеет высокую чувствительность к природным β -лактамным антибиотикам. Экоклав (амоксициллин с клавулановой кислотой) представлен как в таблетированной форме, так и в виде суспензии, что делает возможным использование его у детей первого года жизни.

В результате применения Экоантибиотика в процессе антибиотикотерапии:

- обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные антибиотики;
- поддерживают нормальную микроэкологию кишечника и сохраняют баланс кишечной микрофлоры;
- препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи;
- не вызывают кандидозов;
- поддерживают иммунный статус.

Курс терапии экоантибиотиками является довольно экономичным. Данные медикаменты стоят чуть дороже традиционных генериков, однако при их использовании не нужно будет тратить деньги на коррекцию тех или иных осложнений, которые могут возникнуть на фоне лечения обычными антибиотическими средствами. Экоантибиотики обладают лучшей переносимостью, повышают комплаенс и качество жизни пациентов.

Профилактика и коррекция ААД у детей является достаточно трудной задачей, особенно у тех пациентов, которые относятся к группе риска по возникновению дисбиозов. Экоантибиотики сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе лечения, препятствуют развитию дисбиозов и, соответственно, обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем традиционные антибиотики. Включение экоантибиотиков в повседневную терапевтическую практику, особенно у часто болеющих детей, создает новые стандарты антибактериальной терапии, в которых эффективность лекарств гармонично сочетается с их безопасностью.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Справочное рук-во. М.: 1996; 144–147.
2. Самсыгина Г.А., Охлопкова К.А., Суслова О.В. Болезни органов дыхания у детей. Матер. конф. М.: 21–22.09.99: 112.
3. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. М.: Педиатрия. 1999: 48.

4. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы / Под ред. В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева. Москва. 2004; 24.

5. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Зверков И. В. и др. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии. М.: 2010; 50.

6. Хавкин А. И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации. М.: 2004; 40.

7. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шентулин А.А. и др. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Consilium medicum. 2011; 2: 75–78.

8. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей. Русский медицинский журнал. 1999; 7 (11): 487–494ю.

9. McFarland L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. Future Microbiol. 2008; 3 (5): 563–578.

10. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47 (1): 43–50.

11. LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. Minerva Pediatr. 2003; 55: 447–452.

12. 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): 812–822.

13. Edlund C., Nord C.E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection. J. Antimicrob. Chemoter. 2000; 46 (S1): 41–41

14. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками. Вестник хирургии им. И.И.Грекова. 1997; 156: 2: 108–111.

15. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infect. Dis. 2001; 1 (2): 101–114.

16. McFarland L.V. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. Ann. Med. Intern. (Paris) 1998; 149 (9): 5: 261–266.

17. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr. 2003; 91: 48–55.

18. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Тер архив. 2001; 2: 67–72.

19. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a metaanalysis of randomized controlled trials. J. Pediatr. 2006; 149 (3): 367–372.

20. Сурков А.Н. Современные технологии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (5): 146–151.

21. Татьяна О.Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (6): 77–82.

22. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. Microbiol. Immunol. 1984; 28 (9): 975–986.