

А.А. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1</sup>, Ю.Г. Левина<sup>1, 2</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>, Н.И. Вознесенская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Комплексная терапия антибиотик-ассоциированной диареи у детей

### Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ ПП и ВЛ, ассистент кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12; e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 08.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Важнейшей составляющей в лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является антибиотикотерапия. Однако широкое, а иногда и не совсем обоснованное применение антибактериальной терапии нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта — антибиотик-ассоциированная диарея. В настоящее время наиболее перспективным направлением в профилактике и комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей является использование пробиотиков. В статье приведены данные применения отечественного пробиотического препарата в комплексной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, антибиотики, дисбиоз кишечника.

Инфекционные заболевания являются одними из распространенных в детской практике. Важнейшей составляющей в лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является антибиотикотерапия. Английский микробиолог А. Флеминг в 1929 г. открыл первый антибиотик — пенициллин. Это стало началом новой эры в биологии и медицине. С 40-х годов лекарственные препараты, убивающие микроорганизмы или препятствующие их росту, получили широкое распространение в медицинской практике. Внедрение антибиотиков позволило кардинально решить проблему лечения и смертности от инфекционной патологии. Однако, такое широкое, а иногда и не совсем обоснованное, применение

нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта [1].

Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотик-ассоциированной диареи» [2]. Согласно общепринятому определению, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — это, как минимум, три и более эпизодов неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов или вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Частота разви-

A.A. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, E.A. Vishneva<sup>1</sup>, J.G. Levina<sup>1, 2</sup>, K.E. Efendieva<sup>1, 2</sup>, N.I. Voznesenskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Combined therapy of antibiotic-associated diarrhea in children

The most important component in the treatment of children with infectious and inflammatory diseases is antibiotics. However, widespread, and sometimes not enough justified use of antibiotics often leads to complications, among which a violation of the gastrointestinal tract microecology i. e. an antibiotic-associated diarrhea occupies a special place. Currently, the most promising avenue for the prevention and complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children is the use of probiotics. The article presents data of domestic probiotic preparation in the complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, probiotics, antibiotics, intestines dysbiosis.

тия данного состояния у детей составляет от 8 до 26% [3–5]. Факторами риска развития ААД являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие сопутствующих заболеваний, иммунодефицитные состояния [2, 3, 6, 7].

Основным патогенетическим механизмом развития антибиотик-ассоциированной диареи считается подавление нормальной (симбионтной) флоры желудочно-кишечного тракта. Симбионтная микрофлора представлена бифидо-, лактобактериями, энтерококками, кишечной палочкой и другими микроорганизмами. Симбионтная флора уникальна, она выполняет очень важные функции: морфокинетическую (трофическую) — посредством питания эпителиоцитов и стимуляции моторики кишечника продуктами метаболизма микробов; защитную — путем обеспечения колонизационной резистентности (микрофлора формирует биопленку и предотвращает адгезию чужеродных микробов, продуцирует лизоцим, органические и свободные желчные кислоты, холестерин, витамины и другие биологически активные вещества); пищеварительную — посредством участия в метаболизме клетчатки и неусвоенных нутриентов; важной и перспективной является иммунотропная функция. Доказано, что микрофлора способна к стимуляции синтеза иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток [1, 8].

Антибактериальные препараты подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства. К ним относятся стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла. Так, при приеме антибиотика внутрь помимо влияния на микроорганизмы происходит местное воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотиков воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок [9].

Большинство современных антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя действие каждого из них имеет определенные особенности; имеет значение класс используемых антибактериальных средств. Чаще ААД возникает при использовании цефалоспоринов (9–43%), амоксициллина/клавуланата (23–71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), эритромицина (16%), других макролидов (8%) [3, 6]. В мультицентровом исследовании, проведенном в Швеции, J. Wistrom и соавт. не отметили ни одного случая появления ААД после монотерапии ко-тримоксазолом и фторхинолонами [6]. В работах других авторов также сообщается о минимальном влиянии фторхинолонов на микробиологию кишечника [10, 11]. Достоверно более низкую частоту развития ААД при применении левофлоксацина (2,2%) в сравнении с  $\beta$ -лактамами антибиотиками (9,2%;  $p < 0,0001$ ) выявили в крупном проспективном рандомизированном исследовании G. Gopal Rao и соавт. [12]. Однако, в настоящее время в большинстве раз-

витых стран мира фторхинолоны не разрешены к применению в педиатрической практике. Наиболее часто используемыми в педиатрии являются антибиотики цефалоспоринового ряда. Характерная особенность их влияния на микробиологию кишечника — угнетение роста симбионтной флоры (типичной кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий) и увеличение роста амфибионтов (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Clostridium difficile* и энтеротоксинпродуцирующих *Clostridium perfringens*) [12, 13]. Полусинтетические пенициллины, в частности ампициллин, способны вызвать подавление роста кишечной палочки, лакто- и бифидофлоры на фоне бурного роста *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *C. difficile* [14]. Макролидные антибиотики также умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры, одновременно увеличивая пропорцию *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas spp.* в микробном пейзаже кишечного содержимого. При их использовании угнетаются нетоксигенные *Clostridium spp.*, но происходит избыточный рост *C. difficile* и *Bacteroides fragilis* [15, 16]. Данные, обобщающие информацию о влиянии антибиотиков на микробиологию кишечника, представлены в табл. [17].

Инфекционными агентами, наиболее часто ассоциируемыми с возникновением ААД, являются *C. difficile*, *C. perfringens*, *B. fragilis*, *S. aureus*, род *Klebsiella*, род *Salmonella*, грибы рода *Candida* [6, 15, 18–20].

Наиболее грозным является вариант ААД, ассоциированной с *C. difficile*, которые представляют собой грамположительные анаэробные палочки, образующие эндоспоры (впервые были выделены из кишечника здоровых новорожденных и описаны I.C. Hall и E. O'Toole в 1935 г.) [21]. Данный микроорганизм получил свое необычное название из-за медленного роста на средах и сложности выделения его в чистой культуре. Бессимптомными носителями *C. difficile* являются около 3% взрослых и до 50–70% новорожденных [22, 23]. Споры обладают устойчивостью к тепловой обработке. Впервые факт связи экспериментальной ААД после употребления клиндамицина с выделением *C. difficile* был установлен в 1977 г. J. Bartlett и соавт. [24]. По последним данным, *C. difficile* является причиной 15–25% случаев ААД и 98% — псевдомембранозного колита [25, 26]. Одной из причин значительной частоты бессимптомного носительства *C. difficile* у детей раннего возраста является низкая колонизационная резистентность толстого кишечника в первые 12–24 мес жизни [27]. Роль антибиотиков в патогенезе диареи сводится к подавлению нормальной микрофлоры кишечника, в частности к резкому снижению количества нетоксигенных *Clostridium spp.*, и созданию условий для размножения *C. difficile* [28].

Диарейный синдром при *C. difficile*-ассоциированной ААД обычно развивается после 3-го дня лечения антибиотиками (чаще — линкозамидами, реже — полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоридами, макролидами) и длится без лечения от 10 дней до 8 нед

**Таблица.** Действие антибактериальных препаратов на состав микробной флоры толстой кишки

Микроорганизмы	Антибиотики					
	Цефалоспорины	Ампициллин	Аминогликозиды	Тетрациклин	Линкозамиды	Метронидазол
<i>Escherichia coli</i>	↓	↓	↓	↓	↑	Б/и
<i>Staphylococcus spp.</i>	↑	↓		↓	↓	Б/и
<i>Clostridium spp.</i>		↓		↓	↑	
<i>Lactobacillus spp.</i>	↓	↓	Б/и	↓	↓	Б/и
<i>Bifidobacterium spp.</i>	↓	↓		↓	↓	
<i>Klebsiella spp.</i>	↑	↑	↓	↓		↑
<i>Proteus spp.</i>	↑	↑	Б/и		↑	
<i>Pseudomonas spp.</i>	↑		Б/и	↑	↑	
<i>Candida</i>	Б/и	Б/и	↑	↑	↑	Б/и
<i>Citrobacter spp.</i>		↑			↑	

Примечание. Б/и — без изменений; ↓ — снижение числа микроорганизмов; ↑ — рост числа бактерий.

[2, 6, 15]. У некоторых пациентов может развиваться самый прогностически серьезный вариант течения *C. difficile*-ассоциированной ААД — псевдомембранозный колит [29]. Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются экзотоксины: энтеротоксин А обладает просекреторным и провоспалительным действием, способен активировать провоспалительные клетки, высвобождая медиаторы воспаления и субстанцию Р. Повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки оказывает и цитотоксин В. Провоспалительное и дезагрегирующее действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника [15]. Болезнь проявляется сильными болями в животе схваткообразного или постоянного характера, гипертермией до 40°C, развитием обильной водянистой диареи с частотой стула до 15–30 раз в сут, часто с примесью крови. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. Описаны случаи развития реактивного полиартрита с вовлечением крупных суставов [26, 29]. Во время колоноскопии у пациентов обнаруживаются типичные псевдомембраны — желтоватобелые пленчатые наложения фибрина на поверхности эпителия толстой кишки. Диагностика заболевания основывается на культуральных методах (циклосеринцефокситин-фруктозный агар) с определением цитотоксина В и энтеротоксина А при помощи полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммуноэлектрофореза [30].

Важную роль в развитии синдрома ААД может играть и *S. aureus*, продуцирующий энтеротоксин А и бикомпонентные лейкоцитоксины [19]. По данным ряда авторов, метициллин- и гентамицин-резистентные штаммы *S. aureus* являются причиной вспышек энтеритов у госпитализированных пациентов, получающих лече-

ние антибиотиками широкого спектра действия. В некоторых случаях энтеротоксигенные штаммы *S. aureus* также могут выделяться от больных с ААД одновременно с токсин-продуцирующими штаммами *C. difficile* [31, 32]. В литературе имеются сообщения о том, что грибы рода *Candida* также могут играть прямую или опосредованную роль в развитии ААД [33]. В то же время повышенная пролиферация грибов в кишечнике вследствие антибиотикотерапии наблюдается чаще, чем развитие ААД [34]. По мнению R. Krause и соавт., росту грибов *C. albicans* у больных с ААД способствует снижение продукции в кишечнике таких ингибирующих субстанций, как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты [34].

Таким образом, главный принцип лечения антибиотик-ассоциированной диареи — отмена антибактериального препарата или снижение его дозы (при необходимости продолжения лечения). В настоящее время наиболее перспективным направлением в комплексном лечении, и особенно профилактике, ААД у детей считается использование пробиотиков [2, 17, 35]. Одним из таких комбинированных пробиотических препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя в педиатрической практике, является Аципол. Препарат состоит из смеси живых облигатных ацидофильных лактобацилл (*Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12) и полисахарида кефирных грибов, содержащих водорастворимый полисахарид, высушенный особым способом в среде культивирования. История создания лекарственного средства началась в 1952 г., когда во Всесоюзном научно-исследовательском институте молочной промышленности в ходе селекционной работы были выделены четыре штамма ацидофильных лактобацилл от здоровых лиц разных возрастов. *L. acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12 принадлежат

виду *L. acidophilus*, роду *Lactobacteriaceae*, семейству *Lactobacillus*. При производстве препарата использовались пробиотические культуры совместно с кефирным грибом. По механизму действия — это многофакторное лечебное средство, которое обладает антагонистической активностью в отношении ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказывает корректирующее влияние на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма. Лактобактерии способствуют синтезу жирных кислот в просвете кишечника, что приводит к изменению уровня pH. Снижение pH среды кишечника приводит к снижению роста патогенных микроорганизмов, улучшению перистальтики кишечного тракта и изменению метаболизма аммиака. В кислой среде аммиак взаимодействует со свободными ионами водорода, в результате чего образуются ионы аммония, которые не всасываются в кровь и легко выводятся с калом. Снижение уровня аммиака в крови приводит к снижению его токсического действия на органы и ткани. Препарат можно применять не только при большинстве острых и хронических заболеваний органов пищеварения, но и при любой инфекционно-воспалительной и длительно протекающей аллергической патологии. Доза препарата и длительность курса лечения устанавливаются лечащим врачом индивидуально для каждого пациента. Аципол разрешен для применения у детей с 3-месячного воз-

раста. Минимальный курс лечения при инфекционных заболеваниях кишечника составляет 8–10 дней. При необходимости проводят повторный курс лечения, но не ранее чем через 30 дней после окончания предыдущего курса.

В проведенном ретроспективном исследовании установлено, что антибиотик-ассоциированная диарея диагностируется в реальной практике у детей до 3 лет в 33% (доверительный интервал [ДИ] 29–37%) и у взрослых в 2% (ДИ 0,1–4% при 95% достоверности) [36]. В проспективном рандомизированном открытом сравнительном исследовании частота антибиотик-ассоциированной диареи оказалась выше. Так, у детей в возрасте до 3 лет она диагностирована в 85% наблюдений (ДИ 75–95%;  $p < 0,05$ ), в возрасте от 3 до 15 лет — в 25% (ДИ 4–46%;  $p < 0,05$ ), у взрослых — в 12% (ДИ 4,5–19,5%;  $p < 0,05$ ). Установлено, что при использовании препарата снижается частота развития ААД до 64% у детей до 3 лет; до 3% — у детей в возрасте от 3 до 15 лет; до 0,7% — у взрослых. При этом по сравнению с контрольной группой диарея была менее выраженной и продолжительной [36, 37].

Таким образом, к настоящему времени имеются научные данные, свидетельствующие об эффективности использования пробиотиков в профилактике ААД. Поэтому препарат Аципол можно рекомендовать в комплексной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Петровская В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии. — М.: Медицина, 1976. — 230 с.
- Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. — 2004; 12 (3): 148–151.
- Turck D., Bernet J.-P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003; 37 (1): 22–26.
- Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // J. Pediatr. — 1999; 135: 564–568.
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // Pediatrics. — 1999; 104: 64.
- Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. — 2001; 47 (1): 43–50.
- Нижевич А. А., Хасанов Р. Ш., Нуртдинова Н. М. и др. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника у детей // РМЖ. — 2007; 1: 12–15.
- Edlund C., Nord C. E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemother. — 2000; 46 (Suppl. 1): 41–41.
- 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.
- Golledge C. L., Carson C. F., Oneill G. L. et al. Ciprofloxacin and Clostridium difficile-associated diarrhea // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1992; 30: 141–147.
- Acar J. F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora // Chemotherapy. — 2001; 47 (3): 15–23.
- Gopal Rao G., Mahankali Rao C. S., Starke I. Clostridium difficile-associated diarrhoea in patients with community-acquired lower respiratory infection being treated with levofloxacin compared with b-lactam-based therapy // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003; 51: 697–701.
- McFarland L. V., Surawicz C. M., Stamm W. E. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients // Journal of Infectious Diseases. — 1990; 162: 678–684.
- Committee on safety of medicines. Antibiotic-associated colitis // Curr. Probl. Pharmacovigilance. — 1994; 20: 7–8.
- Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1–2. — М.: Грант, 1998. — С. 286, 412.
- Bignardi G. E. Risk factors for Clostridium difficile infection // Journal of Hospital Infection. — 1998; 40: 1–15.
- Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики (методическое пособие). — М., 2001. — 32 с.
- Pituch H., Obuch-Woszczatynski P., Meisel-Mikolajczyk F., Luczak M. Prevalence of enterotoxigenic Bacteroides fragilis strains (ETBF) in the gut of children with clinical diagnosis of antibiotic associated diarrhea (AAD) // Med. Dosw. Mikrobiol. — 2002; 54 (4): 357–363.

# АЦИПОЛ®

19. Gravel A., Rondeau M., Harf-Monteil C. et al. Predominant Staphylococcus aureus isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin Luk E — Luk D // J. Clin. Microbiol. — 1999; 37 (12): 4012–4019.
20. Torres J.F., Cedillo R., Sanchez J. et al. Prevalence of Clostridium difficile and Its Cytotoxin in Infants in Mexico // Journal of Clinical Microbiology. — 1984; 20 (2): 274–275.
21. Hall I.C., O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis // American Journal of Diseases in Childhood. — 1935; 49: 390–402.
22. Brazier J.S. The epidemiology and typing of Clostridium difficile // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1998; 41: 47–57.
23. Tullus K., Aronsson B., Marsus S., Mollby R. Intestinal colonization with Clostridium difficile in infants up to 18 months of age // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 1989; 8: 390–393.
24. Bartlett J.G., Onderdonk A., Cisneros R., Kasper D. Clyndamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters // J. Infect. Dis. — 1977; 136: 701.
25. Bartlett J.G., Chang T.W., Taylop N.S., Onderdonk A.B. Colitis induced by Clostridium difficile // Rev. Infect. Dis. — 1979; 1: 370–378.
26. Spencer R.C. Clinical impact and associated costs of Clostridium difficile-associated disease // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1998; 41: 5–12.
27. Mardh P.A., Helen I., Colleen I. et al. Clostridium difficile toxin in faecal specimens of healthy children and children with diarrhea // Acta Paediatr Scand. — 1982; 71: 275–278.
28. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. Clostridium difficile colitis // N. Engl. J. Med. — 1994; 330: 257–262.
29. 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.
30. Carman R.J. Clostridium perfringens in spontaneous and antibiotic-associated diarrhea of man and other animals // Rev. Med. Microbiol. — 1997; 8: 43–45.
31. McDonald M., Ward P., Harvey K. Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant Staphylococcus aureus // Med. J. Aust. — 1982; 1: 462–464.
32. Scopetti F., Orefici G., Biondi F., Benini F. Staphylococcus aureus resistant to methicillin and gentamicin as a cause of outbreak of epidemic enteritis in a hospital // Boll. Ist. Sieroter. Milan. — 1983; 62: 406–411.
33. Ponnuvel K.M., Raikumar R., Menon T., Sankaranarayanan V.S. Role of Candida in indirect pathogenesis of antibiotic associated diarrhoea in infants // Mycopathologia. — 1996; 135 (3): 145–147.
34. Krause R., Schwad E., Bachhiesl D. et al. The role of candida in antibiotic-associated diarrhea // J. Infect. Dis. — 2001; 184: 1065–1069.
35. D'Souza A., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis // BMJ. — 2002; 324 (8): 1361.
36. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике // Consilium medicum. Педиатрия. — 2007; 2: 123–127.
37. Медников Б.Л., Пиявский С.А., Ивашкина Н.Ю. и др. Возможности оптимизации применения пробиотиков в клинической практике на примере отечественного препарата Аципол // Русский медицинский журнал. — 2009; 4: 250–255.



- Содержит 10 миллионов ЖИВЫХ лактобактерий, не ослабленных различными способами обработки, что обеспечивает БЫСТРОЕ наступление терапевтического эффекта
- Полисахарид кефирного грибка – способствует росту собственной микрофлоры
- Доказанная эффективность при дисбактериозе любого происхождения
- Эффективен при диарее, вызванной применением антибактериальных препаратов
- Для детей с 3-х месяцев и взрослых

**АЦИПОЛ® – ЖИВЫЕ лактобактерии против дисбактериоза!**