

УДК 616.34; 615.33; 579

Д. К. Ермоленко<sup>1</sup>, Е. И. Ермоленко<sup>2</sup>, В. А. Исаков<sup>1</sup>

## ЛАКТУЛОЗОСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕБИОТИКИ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины им. Л. Пастера, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Широкое использование антибиотиков в клинической практике является мощным фактором, нарушающим эволюционно сложившееся равновесие между человеком и его микрофлорой. Особенно остро встает эта проблема при длительном использовании антибактериальных препаратов. Показано [1], что компенсация в составе микробиоты кишечника, происходящая через 3 дня после начала приема антибактериальных препаратов, продолжается в течение 7 дней даже на фоне введения антибиотиков, затем развивается стойкий дисбиоз. Данная патология сопровождается диспептическими симптомами (тошнота, рвота, метеоризм, понос, запор и др.), подтверждается микробиологическими данными, свидетельствующими о чрезмерном росте условно-патогенных микроорганизмов, снижении количества полезных облигатных представителей нормальной микрофлоры [2–4].

В настоящее время назрела необходимость в разработке стратегии, позволяющей предотвратить патологические сдвиги в микробиоте кишечника человека на фоне длительной антибиотикотерапии. Одним из вариантов решения этой задачи является включение в лечебные программы пребиотиков. Напомним, что последние относятся к препаратам немикробного происхождения, способным оказывать позитивный эффект на организм хозяина, селективно стимулируя рост или метаболическую активность нормальной микрофлоры кишечника [5–7].

Пребиотики, как правило, представлены олигосахаридами, состоящими из двух и более молекул, соединенных  $\beta$ -гликозидными связями. Отсутствие в ферментной системе человека  $\beta$ -гликозидаз делает пребиотики неперевариваемыми углеводми, не всасываемыми в верхних отделах пищеварительного тракта. Эти вещества активно используются в метаболизме так называемых «сахаролитических» представителей нормальной микрофлоры» желудочно-кишечного тракта, к числу которых относят лактобациллы, бифидобактерии, энтерококки, бактероиды и пропионобактерии [7, 8].

Известно, что при использовании пребиотиков создаются условия для роста прежде всего анаэробных молочнокислых бактерий, проявляющих антагонистическую активность по отношению к патогенным микроорганизмам [1, 2]. Синтетический дисахарид лактулоза (1,4- $\beta$ -галактозид-фруктоза) был первым искусственно полученным соединением, внедренным в клиническую практику в качестве бифидогенного фактора [9]. В системе *in vitro* показано, что условно-патогенные микроорганизмы, такие как *E. coli*, *Clostridium spp.*,

а также *Salmonella spp.*, не могут метаболизировать лактулозу, и их рост конкурентно тормозится бифидобактериями [8, 10, 11]. На примере волонтеров достаточно подробно изучены эффекты действия различных форм лактулозосодержащих препаратов, в состав которых входит не только лактулоза, но и дополнительные компоненты: энтеросорбент лигнин, галактоза, лактоза. При изучении микробиоты этого контингента выявлен бифидогенный эффект рассматриваемых пребиотиков [12], а также увеличение содержания в фекалиях здоровых людей лактобацилл, энтерококков и эшерихий на фоне длительного приема лактулозы [8, 13, 14].

В то же время в литературе имеются лишь единичные сообщения о положительных клинических эффектах, достигнутых при использовании пребиотиков в ходе лечения антибиотико-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита и пневмоний [8, 15, 16]. Мало изученными остаются влияние длительного использования антибиотиков на облигатных представителей нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека и способность пребиотиков предотвращать изменения в микробиоте. С нашей точки зрения, большое медицинское значение имеет изучение эффективности рассматриваемых пребиотиков при лечении урогенитального хламидиоза. Во-первых, это широко распространенная нозологическая форма. Так, в США ежегодно регистрируется 5 млн новых случаев, в Западной Европе — 10 млн. В России хламидиозом страдают треть женщин и примерно половина мужчин активного сексуального возраста [17]. Во-вторых, в случае хронического течения этого заболевания требуется длительный курс терапии антибиотиками широкого спектра действия, что в 80 % случаев уже во время первого курса введения препаратов приводит к дисбактериозу [17, 18].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения лактулозосодержащих пребиотических препаратов при длительной антибиотикотерапии урогенитального хламидиоза.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения работы методом случайной выборки было отобрано 160 человек в возрастном интервале от 21 года до 43 лет, независимо от пола, с впервые выявленным урогенитальным хламидиозом. Длительность указанного заболевания у 48 пациентов (30 %) составляла от 6 месяцев до года (по анамнестическим данным). У остальных 112 (70 %) больных длительность хламидиоза установить не удалось. Диагноз верифицирован методами прямой иммуофлюоресценции и культуральным методом [17, 18]. В каждом конкретном случае при выделении культуры *Chlamydia trachomatis* определялась ее чувствительность к антибиотикам [19]. Дополнительным критерием включения больного в анализируемые группы служила доказанная в условиях *in vitro* чувствительность возбудителя к кларитромицину.

Больные были обследованы при помощи ПЦР, цитологического, бактериологического и серологических методов на наличие вирусов простого герпеса, вирусов иммунодефицита и папилломы человека, микоплазм, уреоплазм, трихомонад, гарднерелл, стрептококков группы В и других неспецифических возбудителей урогенитальных инфекций для исключения наличия сопутствующих инфекций, передающихся половым путем. Пациенты со смешанными инфекциями органов урогенитального тракта из эксперимента исключались.

Критериями исключения также были сопутствующие соматические заболевания, когда требовалось назначение антибактериальной терапии, отягощенный гастроэнтерологический анамнез, сахарный диабет, беременность, непереносимость антибиотиков макролидного ряда, детский и пожилой возраст пациентов. У всех 160 больных, включенных в данные клинические исследования, до начала и после окончания курса

антибиотикотерапии проводилось исследование кишечного содержимого по методу, описанному ранее [2, 3].

Клинические проявления дисбактериоза учитывались в соответствии со стандартными требованиями и критериями Министерства здравоохранения Российской Федерации [2].

После отбора на основании клинических и лабораторных исследований весь контингент больных был рандомизирован на 4 группы по 40 человек в каждой. В качестве этиотропного средства для лечения хламидийной инфекции больные каждой из этих групп получали фромилид (брендируемый дженерик кларитромицина, КРКА, Словения) в таблетках, покрытых оболочкой, по 250 мг два раза в день в течение 14 дней. Одновременно с приемом антибиотика пациенты получали лактулозу в таблетированной форме («Лексирь», ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Россия), сироп лактулозы «Дюфалак» («Солвей Фарма», Германия), препарат «Лактофильтрум» («Лексирь», ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Россия). Для лечения пациентов контрольной группы использовали только терапию фромилидом (табл. 1).

Таблица 1

**Схема терапии урогенитального хламидиоза у больных с использованием различных форм лактулозосодержащих препаратов**

Группа	Особенности терапии (кроме терапии кларитромицином дважды по 250 мг) 14 дней	Суточная доза лактулозы (в мг)
1-я опытная	300 мг лактулозы в таблетках два раза в день	600
2-я опытная	Сироп «Дюфалак» по половине чайной ложки 2 раза в день (5 мл, содержащих 3,3 г лактулозы, 0,05 г лактозы и 0,09 г лактозы)	6600
3-я опытная	Лактофильтрум (65 % гидролизованного лигнина, 20 % лактулоза) по 1 таблетке 500 мг 3 раза в день	300
4-я — контрольная	Только антибиотикотерапия	0

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003, критерия Стьюдента [20].

**Результаты исследования.** Результаты клинических наблюдений, полученные в процессе лечения рассматриваемых групп больных, отражены в табл. 2. Исследование показало, что у большинства больных группы 1 отмечена хорошая переносимость предлагаемой терапевтической композиции. У трех пациентов наблюдали лишь небольшое вздутие живота, развившееся в течение первой недели лечения, у двух из них каловые массы приобрели более мягкую консистенцию, кратность стула увеличилась до 3 раз в сутки, что не отразилось существенным образом на их состоянии. Из состава группы 2 хотелось бы выделить 7 наблюдений, когда у пациентов наблюдался метеоризм. У одного больного этой группы отмечено появление жидкого стула. Пациенты группы 3 не отмечали каких-либо значимых диспептических расстройств в процессе лечения. В трех случаях имело место незначительное урчание и вздутие живота, у 5 больных каловые массы приобрели более мягкую консистенцию, но это не влияло на частоту дефекаций.

Что касается больных контрольной группы, то появление диспептических расстройств отмечалось, как правило, со второй недели лечения и выражалось развитием метеоризма в 16 случаях, появлением зуда в области анального отверстия и развитием метеоризма в одном случае. Появление метеоризма можно связать с активацией грибов рода *Candida*, выделенных у 11 больных. Подтверждением этого предположения является изменение

титров указанного микроорганизма у данного больного с 2–3 lg КОЕ/г до 5–6 lg КОЕ/г. У других больных было отмечено увеличение титров условно-патогенных бактерий: эшерихий с низкой ферментативной активностью, клебсиелл, стафилококков, клостридий, что также могло способствовать послаблению стула разной степени выраженности и вздутию живота. Ни в одном из указанных случаев описанная симптоматика не потребовала прекращения лечения.

Таблица 2

**Основные диспептические проявления, отмеченные в группах больных в процессе лечения**

Диспептическое проявление	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
Метеоризм	3	7	0	16
Размягчение каловых масс	8	–	5	13
Жидкий стул	–	1	–	7

Результаты бактериологического исследования микрофлоры кишечника до и после терапии в рассматриваемых группах показали следующее. При исследовании микробиоты желудочно-кишечного тракта у больных урогенитальным хламидиозом до и после терапии антибиотиками в сочетании с лактулозосодержащими препаратами был проведен количественный анализ наиболее часто выявляющихся представителей нормальной микрофлоры кишечника. На рис. 1–4 представлены средние арифметические значения величин lg КОЕ/г бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, эшерихий, выделенных из фекалий больных различных групп.

Как видно на рис. 1, количество бифидобактерий существенно не изменилось, однако в контрольной группе было отмечено статистически достоверное снижение содержания этих бактерий ( $p < 0,04$ ).

Снижение количества лактобацилл (рис. 2) максимально проявлялось в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), имело тенденцию к снижению в опытной группе 1, у больных, получавших лактулозу в чистом виде. В целом статистически достоверных отклонений в содержании лактобацилл в фекалиях больных до и после терапии кларитромицином

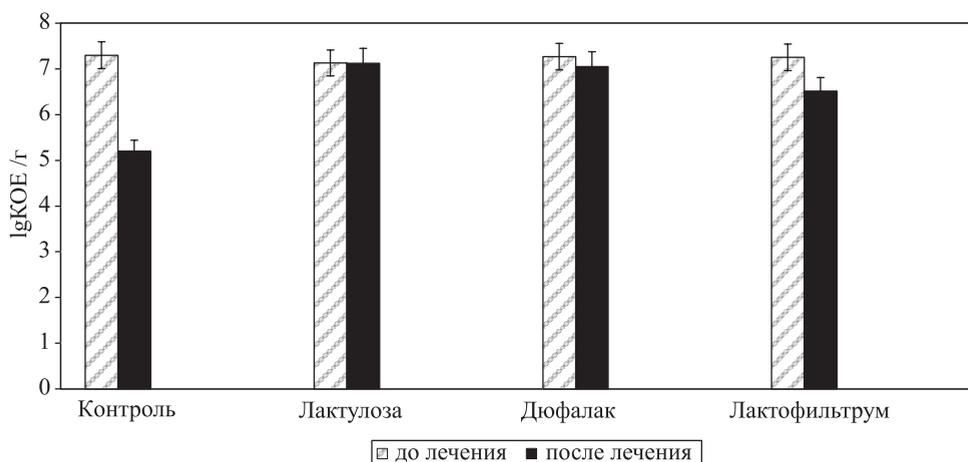


Рис. 1. Содержание бифидобактерий в фекалиях больных до и после курса терапии антибиотиками в сочетании с различными лактулозосодержащими пробиотиками

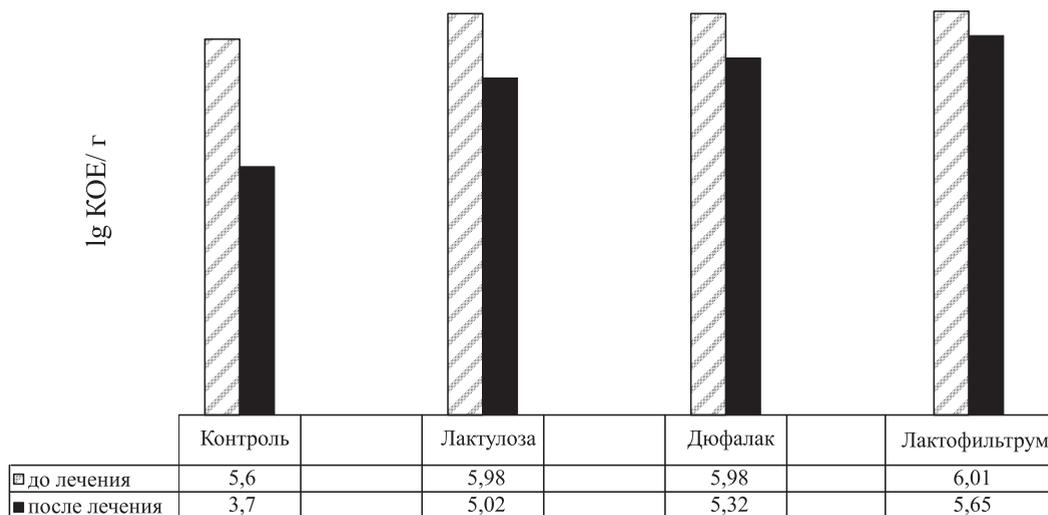


Рис. 2. Количество лактобацилл в фекалиях больных до и после антибиотикотерапии в сочетании с различными лактулозосодержащими пребиотиками

в сочетании с лактулозосодержащими препаратами обнаружено не было. Количество лактобацилл не выходило за рамки нормального содержания этих облигатных представителей нормальной микрофлоры — 6–8 lg КОЕ/г [2, 3].

В то же время в контрольной группе содержание бактерий рода *Lactobacillus* в фекалиях под воздействием кларитромицина снижалось у 35 больных до 2–4 lg КОЕ и становилось существенно меньше нормальных показателей для здоровых людей. Исключение составляли 5 пациентов, у которых количество лактобацилл не изменялось или снижалось

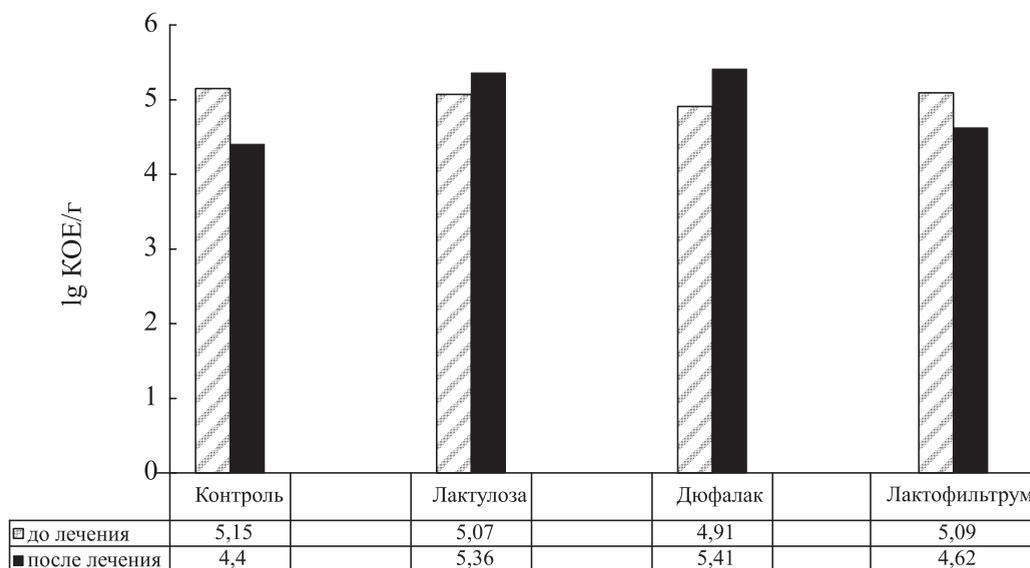


Рис. 3. Количество энтерококков в фекалиях больных до и после терапии антибиотиками в сочетании с различными лактулозосодержащими пребиотиками

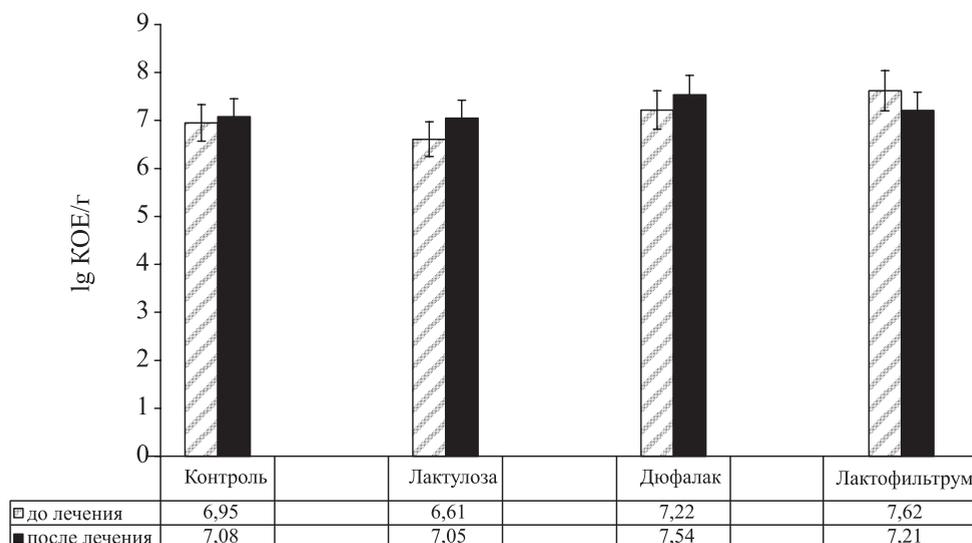


Рис. 4. Количество эшерихий в фекалиях больных до и после антибиотикотерапии в сочетании с различными лактулозосодержащими пребиотиками

до 5–6 lg КОЕ/г при первоначально высоких показателях — 6–8 lg КОЕ/г (на рисунке данные не показаны).

Существенных статистически достоверных отклонений в содержании энтерококков в фекалиях больных из опытных групп обнаружено не было (рис. 3). Однако в контрольной группе выявлена тенденция к уменьшению содержания этих бактерий на фоне антибиотикотерапии ( $p < 0,1$ ).

Как видно на рис. 4, достоверные различия в количестве эшерихий до и после лечения во всех экспериментальных группах не установлены. Количество *E. coli* колебалось в пределах 6,5–7–7,9 lg КОЕ/г, соответствуя нормальным показателям [2, 3].

**Обсуждение.** Большинство современных антибиотиков в той или иной степени могут стать причиной развития дисбиоза, причем риск его развития значительно повышается при длительной антибиотикотерапии. Как подчеркивает О. И. Костюкевич [21], значительные изменения обычно проявляются после 10 дней использования антибиотиков. Возникновение в более ранние сроки нарушений стула обусловлено прокинетиическим эффектом, в большинстве случаев не требует отмены препарата. Степень выраженности дисбактериоза кишечника может варьировать от умеренного, сопровождающегося размягчением стула, метеоризмом, диареей, вызванной условно-патогенной флорой до развития тяжелых, даже угрожающих жизни состояний, к которым, например, относится псевдомембранозный колит, обусловленный избыточным размножением токсигенных *Clostridium difficile* [22, 23].

В последнее время выделяют три направления коррекции нарушений микробиоценоза кишечника: селективная деконтаминация, заместительная терапия, «стимуляция» штаммов нормальной микрофлоры, используя антибиотики, пробиотики и пребиотики соответственно [1]. Однако для профилактики антибиотикоассоциированных дисбактериозов кишечника имеют значение лишь последние два. Добиться эффекта пробиотиков на фоне антибиотикотерапии весьма проблематично. Сомнения клиницистов при использовании пробиотиков в терапии дисбактериозов С. А. Киселев с соавт. [24] сводит к трем тезисам: 1) кишечная микрофлора не достигает толстого кишечника в количестве,

достаточном для достижения терапевтического эффекта; 2) пробиотические штаммы плохо приживаются в конкурентной среде патогенных микроорганизмов и не достигают своей ниши на эпителиальном слое; 3) видовой состав внедряемой с помощью пробиотиков микрофлоры не воспроизводит всего видового многообразия нормальной микрофлоры, подавленной при дисбактериозе.

Схожей точки зрения придерживаются и другие авторы [25], подчеркивающие, что живая пробиотическая культура выживает в кишечнике человека в количестве до 10 % принятой дозы и способствует лишь в какой-то мере поддержанию физиологической функции микрофлоры. Большой интерес представляют также микробиологические исследования, проведенные в лаборатории М. R. D'Аиммо [26]. Авторами изучалась чувствительность молочнокислых бактерий, входящих в состав ряда молочнокислых продуктов лекарственных препаратов. Все 34 пробиотические штамма (*Lactobacillus spp.* или *Bifidobacterium spp.*) оказались чувствительны к бацитрацину, пенициллину, ампициллину, клиндамицину, доксициклину, эритромицину, новобиоцину, рифампицину и резистентны к азтреонаму, циклосерину, канамицину, налидиксовой кислоте, полимиксину В. Чувствительность изолятов к цефалотину, хлорамфениколу, гентамицину, линкомицину, метронидазолу, ванкомицину варьировала в зависимости от вида. На основании приведенных данных можно предположить, что целесообразность одновременного применения пробиотиков, в частности, лактобацилл и бифидобактерий, с большинством используемых в клинической практике антибиотиков сомнительна.

В результате нашего исследования у большинства пациентов контрольной группы, получавших монотерапию кларитромицином, выявлены клинические симптомы дисбиоза кишечника, которые появились через 10 дней после начала введения антибиотика. Однако дисбиоз был невыраженным и не потребовал прерывания курса лечения. В опытных группах пациентов диспептические проявления оказались минимальными, что доказывает эффективность введения пребиотиков как компонента комплексной терапии хламидиоза. Следует отметить, что при использовании препарата «Лактофилтум» побочные эффекты были выявлены в меньшей степени. Это может быть связано с присутствием в данном пребиотике дополнительного компонента «лигнина», который, как известно, является энтеросорбентом. Лигнин, как и другие пищевые волокна, может связывать в кишечнике желчные кислоты, холестерин и токсические метаболиты, поступающие с пищеварительным соком [1, 27].

Доказательство способности пребиотиков предотвращать развитие дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии наиболее достоверно при анализе состава микрофлоры кишечника больных. Проведенные нами исследования показали, что использование даже такого щадящего для микроэкологии кишечника человека макролидного антибиотика, как кларитромицин, обуславливает статистически значимое снижение количества основных представителей облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*), в том числе у контингента больных с неотяженным гастроэнтерологическим анамнезом. Включение в комплексную терапию лактулозосодержащих пребиотиков позволило минимизировать эти изменения, причем в наибольшей степени среди больных групп 1 и 2, получавших только лактулозу или в сочетании с лактозой и галактозой. При оценке результативности применения лактулозы просматривается дозозависимый эффект. Так, у больных группы 2, получавших пребиотик в суточной дозе 6,6 г, отмечена тенденция к меньшей потере лактобацилл, чем в группах 1 и 3, где его суточная доза составила 600 и 300 мг соответственно. В целом, существенных различий в количественном содержании бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков в этих группах до и после терапии

Содержание различных представителей микробиоценоза кишечника у больных с урогенитальным хламидиозом контрольной ( $n = 40$ ) и экспериментальных групп ( $n = 160$ , среднее значение) до и после терапии кларитромицином

Бактерии	Контрольная группа		Экспериментальные группы	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,6±0,78	3,7±0,47*	5,99±0,87	5,33±0,91
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,3±0,84	5,9±0,55*	7,22±0,58	6,89±0,69
<i>Escherichia coli</i>	6,98±1,03	7,08±0,68	7,15±0,73	7,27±0,59
<i>Enterococcus spp.</i>	5,81±1,3	4,4±0,88	5,02±0,63	5,03±0,82

\* Достоверные различия  $p < 0,01$ .

не наблюдалось (табл. 3), что может быть связано с лакто- и бифидогенным эффектами используемого пребиотика. Несколько в большей степени был выражен бифидогенный эффект. Это подтверждают данные, полученные ранее, и может быть связано с активной продукцией этими бактериями  $\beta$ -гликозидаз [9, 28].

Также подтверждены способность стимулировать рост лактобацилл и сравнительно редко выявляемая тенденция к стабилизации числа кишечных энтерококков [8, 29]. По-видимому, это связано с тем, что рассматриваемые сахаролитические бактерии используют лактулозу в качестве пищевого субстрата [28]. Ранее стимулирующее действие на молочнокислую флору желудочно-кишечного тракта было отмечено при длительном введении дюфалака здоровыми волонтерами [8].

Обращало на себя внимание то, что количество эшерихий, относящихся к «протоолитическим бактериям», практически не изменялось. Отсутствие существенных колебаний в содержании в кишечнике больных с урогенитальным хламидиозом *Escherichia coli* на фоне антибиотикотерапии во всех рассматриваемых группах, а также тенденция к снижению количества энтерококков, бифидобактерий и лактобацилл, по-видимому, может быть обусловлено особенностями спектра действия кларитромицина. Этот препарат, как и другие макролиды, оказывает более эффективное действие на грамположительные бактерии [30, 31].

В заключение можно сделать следующие выводы.

Анализ клинических данных подтвердил целесообразность совместного использования пребиотических лактулозосодержащих препаратов в фармакологической композиции с макролидным антибиотиком кларитромицином. Применение лактулозосодержащих препаратов при антибиотикотерапии урогенитального хламидиоза обеспечивает стабильность микробиоценоза кишечника, в частности, способствует сохранению количественного содержания лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков.

## Summary

*Yermolenko D. K., Yermolenko E. I., Isakov V. A.* Prebiotics containing lactulose as prophylactic remedy of intestinal disbiosis while using lingering antibiotic therapy.

The effectiveness of action of prebiotics containing lactulose in treating urogenital chlamydiosis was investigated. It was proved that the usage of prebiotics led to the increase of portability of the antibiotic therapy. This medicine also promoted the preservation of an obligate member of an obligate microflora (lactobacilli, bifidobacteriae, enterococci), whose number surely decreased for the patient who had been given only antibiotics.

*Key words:* prebiotics, disbiosis, antibiotics, microbiota, lactulose.

## Литература

1. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М., 1998. 416 с.
2. Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М., 2003. 224 с.
3. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: Учебно-методич. пособие / Под ред. В. И. Симаненко. СПб., 2003. 36 с.
4. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота: Утв. нач. ГВМУ МО РФ. СПб., 1999. 35 с.
5. Gibson G. R., Roberfroid V. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introduction the concept of prebiotics // J. Nutr. 1995. Vol. 125. P. 1401–1412.
6. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Препараты пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. 2003. № 7. С. 56–63.
7. Conn H., Floch M. Effect of lactulose and *Lactobacillus acidophilus* on the fecal flora // Amer. J. Clin. Nutr. 1970. Vol. 3. P. 35–94.
8. Белоусова А. Е., Морозова Н. А. Возможности лактулозы в коррекции нарушений кишечной микрофлоры // Гастроэнтерология. Гепатология. 2007. № 1 (97) (<http://www.pharmateca.ru>).
9. Petuely F. Der Bifidusfactor // Deuche Med. Wochenschr. 1957. Bd 82. S. 1957–1960.
10. Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of Bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health // Bifidobact. Microflora. 1991. Vol. 10. N 10. P. 65–79.
11. Kist M. Salmonellen-Enteritris: Lactulose beschleunigt die Pathogene-Elimination // Selecta. 1980. Bd 46. S. 4050–4051.
12. Bouchnic Y. Lactulose ingestion increases fecal bifidobacterial counts: A randomized double blind study in healthy humans // Eur. J. Nutr. 2004. Vol. 58. P. 462–466.
13. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effect of lactulose and lactilol on microbiota and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 32. P. 41–44.
14. Максимов В. И., Родомин В. Е., Бондаренко В. М. Лактулоза и микроэкология толстой кишки // Журн. микробиол. 1998. № 5. С. 101–107.
15. Бельмер С. В. Антибиотикоассоциированный дисбактериоз кишечника // Рос. мед. журн. 2004. Т. 12. № 3. С. 148 (<http://www.rmj.ru/articles>).
16. Маев И. В. и др. Антибиотикоассоциированная диарея // Гастроэнтерол. 2007. № 1. С. 45–49. (Прил. к журн. Cons. Med.)
17. Прилепская В. Н., Абакарова П. Р. Урогенитальный хламидиоз // Гинекология. 2004. Т. 6. № 1. С. 10–14.
18. Стрельников А. П., Гольцов С. В., Бушин Е. В., Ермакова А. В. Хламидийная инфекция урогенитального тракта. М., 2005. 152 с.
19. Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И. и др. Проблемы антибиотикотерапии хронического урогенитального хламидиоза // Terra Med. 2000. N 5. P. 3–5.
20. Юнкерова В. И., Григорьева С. Г. Метематико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., 2002. 266 с.
21. Костюкевич О. И. Современные представления о микробиоценозе кишечника: Дисбактериоз и его коррекция // Рос. мед. журн. 2007. 2176 ([www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)).
22. Ерухин И. А., Шляпников С. А., Лебедев В. Ф., Иванов Г. А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» — следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 1997. Т. 156. № 2. С. 108–111.
23. Sullivan A., Edlund C., Nord C. E. Effect antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infect. Dis. 2001. Vol. 1. № 5. P. 261–266.
24. Киселев С. А. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника // Качество жизни: Медицина. 2004. № 2. С. 1–3.
25. Парфенов А. И., Ручкина С. В., Осипов Г. А. Нормальная микрофлора кишечника и дисбактериоз // Cons. provis. 2004. № 2. С. 22–49.

26. *D'Aimmo M. R., Modesto M., Biavati B.* Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and Bifidobacterium spp. Isolated from dairy and pharmaceutical products // Int. J. Food Microbiol. 2006. № 12 (<http://antibiotic.ru/index>).
27. *Доронин А. Ф., Шендеров Б. А.* Функциональное питание. М., 2002. 296 с.
28. *Маевская М. В.* Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. № 5. С. 21–25.
29. *Clausen M. R., Mortensen P. B.* Lactulose, disaccharides and colonic flora // Drugs. 1999. Vol. 53. P. 930–942.
30. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. М., 2003. 1008 с.
31. *Edlund C., Nord C. E.* Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 46. Suppl. 1. P. 41–44.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.