

Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста

Т.М.Мотовилова, Т.С.Качалина, Т.А.Аникина
Кафедра акушерства и гинекологии НижГМА,
Н.Новгород
НПО «Микроген», Н.Новгород

В статье представлены сведения о традиционном и альтернативном подходах к лечению инфекционно-воспалительных процессов в эндометрии, побочных эффектах использования антибиотиков, дана оценка целесообразности применения бактериофагов при лечении хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит, антибиотики, побочные эффекты, бактериофаги, пробиотики.

Assessment of bacteriophages as etiotropic treatment for infectious and inflammatory processes on the pattern of chronic non-specific endometritis. The clinical view.

T.M.Motovilova, T.S.Kachalina, T.A.Anikina
Obstetrics and Gynecology Department,
NizhSMA, N.Novgorod
SPA Microgen, N.Novgorod

The paper presents data on accepted and alternative approaches to the treatment for infectious and inflammatory processes in endometrium, side effects of antibiotics, and assessment of bacteriophages usage for chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, antibiotics, side effects, bacteriophages, probiotics.

Хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из основных причин нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток ЭКО, гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции. Необходимость продолжения разработки более совершенных методов диагностики и терапии хронического эндометрита диктуется его медицинской и социальной значимостью, поскольку большая часть пациенток с данной патологией являются женщинами активного репродуктивного возраста [6, 7, 10].

Общепринятой на сегодняшний день является точка зрения о возникновении хронического воспаления в эндометрии в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами – представителями микробиоценоза, с другой [12, 14]. Развитие заболевания связывают как с неадекватным лечением острого эндометрита, так и с первичной хронизацией процесса у женщин с нарушениями местных механизмов противoinфекционной защиты (с бактериальным вагинозом, эндопервицитами, иммунодефицитами, перенесших инвазивные вмешательства на половых органах, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), носительниц ВМК, подвергшихся лучевой терапии в области малого таза). Рост частоты данной патологии обусловлен широким распространением инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и внутриматочных вмешательств, в том числе аборт, диагностических выскабливаний, гистероскопий, гистеросальпингографий, внутриматочной контрацепции, процедур в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2, 6–8, 10, 12, 14, 17].

Основными чертами хронического воспаления эндометрия на современном этапе являются: преобладание ассоциаций микроорганизмов с постепенной главенствующей ролью условно-патогенной флоры, малосимптомное волнообразно-прогрессирующее течение заболевания, рост резистентности к традиционным методам терапии, длительные сроки лечения, его трудоемкость и высокая стоимость.

Патогенез хронического эндометрита сложен и не до конца изучен, однако достаточно хорошо известны его основные звенья. Длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия, циркуляция неутрализованных иммунных комплексов, гиперпродукция цитокинов и других биологически активных веществ неизбежно вызывают декомпенсацию локальных регуляторных механизмов и пролонгирование инфекционно-воспалительного процесса. Расстройства микроциркуляции и морфологические изменения в тканях затрудняют доступ лекарственных препаратов в очаг воспаления, приводят к нарушению рецептивности и циклической трансформации эндометрия, а также его патологической регенерации либо атрофии [2, 3, 6, 8, 10]. Персистенция микроорганизмов, относящихся к нормальной и условно-патогенной микрофлоре человека, связана с тем, что они имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма, поэтому важное место в патогенезе хронического воспаления занимает аутоиммунная агрессия [27]. Ввиду неполноценности иммунного ответа слизистой

Сведения об авторах:

Мотовилова Татьяна Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА
Качалина Татьяна Симоновна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА
Аникина Татьяна Анатольевна – зав. производством бактериофагов ФГУП «НПО «Микроген»

БАКТЕРИОФАГИ

эффективные антибактериальные препараты

оболочки полости матки индигенная флора со временем становится ведущим микробным фактором воспалительного процесса.

В настоящее время общепринятой тактикой в терапии хронического эндометрита является комплексный поэтапный подход, включающий противомикробное, иммуномодулирующее, общеукрепляющее и физиотерапевтическое воздействие [2, 3, 6, 8, 10, 12, 14, 17]. Первым шагом является элиминация инфекционных агентов, то есть этиотропная терапия, затем следует курс, направленный на восстановление эндометрия.

В современных условиях приоритет антибиотиков в лечении острых воспалительных процессов любых локализаций, включая эндометрий, очевиден; бесспорна и их эффективность, доказанная многими десятилетиями применения. Количество производимых и потребляемых антибиотиков постоянно увеличивается, но при этом необходимо помнить, что все химиопрепараты обладают в той или иной степени выраженными побочными эффектами и органотоксичностью. Значительная часть антибиотика нередко инактивируется печенью, накапливается в жировой ткани, минуя очаг воспаления. Кроме того, чрезмерное использование и активное внедрение новых пролонгированных лекарств поддерживает формирование антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, диспепсии, токсических осложнений, колонизации условно-патогенной флорой, суперинфекции и т. д. [4, 9, 13, 18, 19, 21–25]. В литературе последних лет сообщается о способности антибиотиков вызывать структурно-функциональные изменения биоценозов с формированием патологических сообществ микробов в различных биотопах организма [13, 18]. Существенным фактором, влияющим на частоту и тяжесть негативных побочных действий антибиотиков, является самолечение и бесконтрольное использование лекарственных средств. Распространенность и доступность противомикробных препаратов, приводит к развитию нежелательных эффектов, поскольку в данном случае практически отсутствует гарантия правильного использования препарата в соответствии с показаниями, оптимальной дозой, кратностью приема, учетом совместимости [1]. Немаловажным является широкое применение антибиотиков в животноводстве с целью стимуляции роста животных и профилактики их болезней. Употребление в пищу мяса этих животных так или иначе sensibilizует организм человека, способствует распространению лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов, создает условия, благоприятствующие поддержанию вялотекущих, хронических патологических процессов. В последние годы сообщается о наличии нескольких суперинфектов, против которых малоэффективно большинство современных антибиотиков – кишечной палочки, стафилококка, клебсиеллы и стрептококка [20]. В связи с этим вполне объяснимо, что формирование резистентных форм микробов, а также развитие негативных реакций в процессе использования химиопрепаратов существенно затрудняет лечение больных. При этом осведомленность о возможных эффектах действия того или иного лечебного средства возлагает на врача серьезную моральную ответственность при его назначении, заставляя учитывать жизненно важную необходимость его применения [15].

В стремлении усовершенствовать лекарственные препараты, сделать их более эффективными и безопасными исследователями продолжается поиск и

Эффективность сопоставима с современными антибиотиками

Не угнетают собственную микрофлору, не токсичны, не реактогенны

Совместимы с любыми лекарственными средствами

Способствует нормализации показателей иммунитета

ВЕЛИКОЕ ОТКРЫТИЕ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА!

БАКТЕРИОФАГИ

Бактериофаги действуют лишь на определенные бактерии, не нарушают нормальную микрофлору. Именно это является главным преимуществом для создания лекарственных препаратов – бактериофагов. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России – мировой лидер в производстве этих уникальных лекарственных средств.

РОССИЯ – ЛИДЕР В ПРОИЗВОДСТВЕ БАКТЕРИОФАГОВ

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

В МИРЕ РАСТЕТ ИНТЕРЕС К ТЕРАПИИ БАКТЕРИОФАГАМИ!

Николай Федорович Гамалея

21 ВЕК
антибиотикорезистентности

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

Специфические и неспецифические энтеральные инфекции ● Профилактика внутрибольничных инфекций ● Инфекционные заболевания ЛОР-органов ● Инфекционные заболевания дыхательных путей ● Хирургические инфекции ● Ожоговые раны ● Урогенитальные инфекции ● Инфекционные заболевания глаз ● Генерализованные септические заболевания

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

МИКРОГЕН

ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МИНЗДРАВА РОССИИ

www.microgen.ru

Рег. удостоверения №№ ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-001049, ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999, Р N001975/01, Р N001976/01.
Лицензия №12226 ЛС-П от 19.02.2013.

разработка новых антибиотиков, что является длительным, кропотливым и дорогостоящим процессом, однако в данный момент не гарантирует успеха [9, 20].

Учитывая сказанное выше, в качестве альтернативы применению антибиотиков в ряде случаев может быть предложено использование биопрепаратов, в частности, бактериофагов.

Лечение инфекционно-воспалительных процессов, включая женскую половую сферу, при помощи бактериофагов интересовало ученых еще первой половины XX века. В 1940 г. Г.И.Цициашвили впервые применил введение в полость матки бактериофага при послеродовых эндометритах, что обеспечило высокий лечебный эффект и способствовало сокращению продолжительности заболевания в 4 раза [16]. Однако последующее открытие антибиотиков привело к постепенному прекращению работ в данной области. Несмотря на то что на фазе ранних исследований был показан существенный успех, фаготерапии на тот момент не удалось стать общепринятой практикой.

Столкнувшись с проблемой лекарственной резистентности и роста числа нежелательных побочных эффектов, в последние годы возобновился интерес клиницистов во многих странах мира к использованию фагов с лечебной и профилактической целью. Согласно результатам современных исследований, препараты бактериофагов оказывают должный эффект в 78,3–93,6% случаев, нередко становясь средством выбора [7, 9]. Данные препараты представляют собой стерильные фильтраты бактериальных фаголизатов, их назначают для применения внутрь, местно для орошения ран и слизистых, введения в полости. Форма выпуска чаще жидкая, либо в таблетках в кислотоустойчивой оболочке, либо в суппозиториях. Активность бактериофага выражают степенью его разведения (титром), при котором происходит полный лизис чувствительной тестовой микробной культуры. Жидкие формы сохраняют свою активность до нескольких лет при оптимальной температуре без доступа света [5, 9]. Лечебно-профилактическое действие фагов обусловлено их литической активностью, а также иммуномодулирующим антигенным свойством находящихся в фаголизатах компонентов разрушенных микробных клеток, особенно при неоднократном введении препарата.

Бактериофаговая терапия обладает рядом важных свойств, которые могут определять ее приоритет во

многих случаях. В частности, она эффективна против лекарственно-устойчивых организмов и может использоваться в качестве альтернативной терапии пациентов, имеющих аллергию к антибиотикам. Кроме этого, бактериофаги обладают высокой специфичностью по отношению к целевым организмам и не оказывают влияния на другие микробы. Стоит отметить, что обратной стороной специфичности является необходимость тщательного подбора фагов для элиминации каждого отдельного патогена, что не всегда осуществимо в случае острого процесса, учитывая сроки идентификации и определения чувствительности возбудителей, но вполне доступно при хроническом воспалении. Другим недостатком может стать теоретическая возможность развития фагорезистентности, что компенсируется чрезвычайным «эволюционным полиморфизмом» бактериофагов [11]. Бактериофаги изменяются естественным образом в ответ на формирование устойчивых штаммов бактерии-хозяина, а также могут быть подвергнуты целенаправленной лабораторной мутации. Стоит особо подчеркнуть, что в настоящее время имеется возможность применения поливалентных и комбинированных препаратов для воздействия на множество возбудителей одновременно. Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии позволяет отбирать оптимальные фаги и адаптировать их. Будучи введенными в организм, фаги являются самокопирующимися и самолимитирующимися частицами и воспроизводятся до тех пор, пока все бактерии-цели не будут уничтожены.

Клинический эффект пробиотиков в профилактике ряда осложнений антибактериальной терапии подробно описан в отечественной и зарубежной литературе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пробиотики снижают риск развития гастроинтестинальных расстройств, вызванных антибиотикотерапией, инициируют восстановление кишечного микробиоценоза и других нарушенных физиологических процессов в организме [13, 19, 21, 26]. По данным научных исследований, комбинированное применение фагов и пробиотиков позволяет, с одной стороны, создать более надежный микробиологический барьер на пути патогена, а с другой – обеспечить его более эффективную элиминацию [11].

На данный момент использование бактериофаготерапии не означает полный отказ от антибиотиков, однако будет способствовать ограничению их неоправданно широкого применения со всеми выте-

Информация о препарате

Пиобактериофаг комплексный жидкий, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения, представляет собой смесь стерильных фильтратов фаголизатов стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл пневмонии и окситока, синегнойной и кишечной палочек.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Пиобактериофаг комплексный жидкий обладает способностью специфически лизировать бактерии стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл пневмонии и окситока, синегнойной и кишечной палочек.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания уха, горла, носа, дыхательных путей и легких – воспаления пазух носа, среднего уха, ангина, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, плеврит; хирургические инфекции – нагноения ран, ожоги,

ПИОБАКТЕРИОФАГ (ФГУП «НПО «Микроген», Россия) Флаконы по 100 мл

абсцесс, флегмона, фурункулы, карбункулы, гидроаденит, панариции, парапроктит, мастит, бурсит, остеомиелит; урогенитальные инфекции – уретрит, цистит, пиелонефрит, кольпит, эндометрит, сальпингоофорит; посттравматические конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, гнойные язвы роговицы и иридоциклиты; энтеральные инфекции – гастроэнтероколит, холецистит, дисбактериоз; генерализованные септические заболевания; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных – офталмит, пиодермия, конъюнктивит, гастроэнтероколит, сепсис и пр.; другие заболевания, вызванные бактериями стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл пневмония и окситока, синегнойной и кишечной палочек.

С профилактической целью препарат используют для обработки операционных и свежееинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям.

Другие разделы: см. в инструкции по медицинскому применению.

кающими последствиями. Наряду с прочими антимикробными средствами, биопрепараты вполне могут претендовать на особое место в лечении таких заболеваний, как, например, хронический эндометрит. В процессе его лечения важно помнить, что неадекватные терапевтические мероприятия сами по себе могут приводить к трансформации заболевания в латентную, персистирующую форму, что может существенно затруднить последующую реабилитацию. В отношении необходимости проведения антибиотикотерапии при хроническом эндометрите существуют различные точки зрения и продолжаются дискуссии [2, 6–8, 10, 12, 14]. Полагаем, что в отсутствие специфической флоры антибиотика имеет смысл использовать лишь в случае обострения заболевания, а назначение их в период ремиссии необоснованно. Безусловно, необходимость санации эндометрия не вызывает сомнения, однако проведение традиционной антибактериальной терапии хронического неспецифического эндометрита зачастую малоэффективно, принимая во внимание неадекватную концентрацию препарата в очаге хронического воспаления, смену ведущих возбудителей с течением времени, развитие антибиотикорезистентности. В данном случае неоспоримыми преимуществами фаготерапии могут стать: возможность воздействия на большой спектр возбудителей инфекционно-воспалительного процесса в эндометрии при помощи поливалентных препаратов, включая внутриматочное введение, отсутствие серьезных токсических реакций при их использовании.

На базе гинекологической клиники кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НижГМА для лечения хронического неспецифического эндометрита в течение последнего времени применяются процедуры внутриматочного введения поливалентного пиобактериофага и инфракрасного лазера, что позволяет реализовать антимикробный эффект путем специфического направленного действия на большой спектр возможных возбудителей воспалительного процесса в полости матки в отсутствие значительного системного влияния, а также добиться иммуномодулирующего эффекта, улучшить гемодинамику в органах малого таза и стимулировать рецепторную активность эндометрия. Известно, что в случае одновременного использования двух терапевтических факторов возможно взаимопотенцирование их физиологического и лечебного действия. При этом в клинической практике в ряде случаев отмечается инициирование новых лечебных эффектов, что позволяет активизировать общие саногенетические механизмы и местные реакции, направленные на борьбу с патологическим процессом. Бактериофаги сравнимы по эффективности с антибиотиками в отношении чувствительных микроорганизмов, но при этом не имеют противопоказаний к применению. Введение бактериофагов активизирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно действенно для терапии длительных, хронических заболеваний, возникших в результате иммунодефицита [9]. При воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения на органном уровне изменяется рецепторная чувствительность, уменьшаются интерстициальный отек и напряжение тканей, нормализуется скорость кровотока, происходит образование новых коллатералей, сокращается длительность фазы воспаления. Целесообразность совместного применения лазера и бактериофага в лечении ВЗОМТ была обоснована нами опытным путем в доклиническом эксперименте. При облучении препаратов бактериофагов инфракрасным лазером с наи-

более часто применяемыми в терапии частотами (80–1500 Гц) в течение 3 мин установлено, что литическая активность фаговых частиц под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра по отношению к ряду значимых в клиническом аспекте, потенциально патогенных микроорганизмов (стафилококки, определенные сероварианты кишечной палочки и штаммы синегнойной палочки) имеет выраженную тенденцию к усилению. В предложенной нами методике курс лечения начинают после окончания менструации, на 5–7-й день менструального цикла. Бактериофаги вводят в полость матки трижды через день. Нами используется Пиобактериофаг комплексный жидкий производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ России (г. Нижний Новгород), который активен против стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиел пневмония и окситока, синегнойной и кишечной палочек. После опорожнения мочевого пузыря пациентка располагается на гинекологическом кресле. В асептических условиях в полость матки медленно через тонкий гибкий катетер с помощью шприца вводят 4–7 мл препарата Пиобактериофаг комплексный жидкий в зависимости от размеров матки и реакции со стороны пациентки на введение. После этого в задний свод влагалища вводят Пиобактериофаг комплексный жидкий на тампоне – для предупреждения вытекания и реализации его противомикробного действия на уровне слизистой влагалища. Затем проводят сеанс лазерной терапии. Для этого на кожу на низ живота (на 7–10 мин), на кубитальные ямки и яремную вырезку (на 2–3 мин) устанавливают лазерные излучатели (с зеркальными насадками) инфракрасного спектра с длиной волны 0,89 мкм, частотой следования импульсов 80–1500 Гц, мощностью в импульсе 5 Вт. Сеансы лазеротерапии проводят ежедневно, общая продолжительность курса лечения 7–10 дней. Способ позволяет повысить эффективность лечения за счет улучшения микроциркуляции в органах малого таза, нормализации трофики внутренней оболочки матки, устранения отека и инфльтрации эндометрия, подавления роста неспецифической микрофлоры, оптимизации факторов местного и общего иммунитета, снижения частоты вероятных системных побочных эффектов. При совместном применении лазерного излучения и бактериофагов, учитывая их комплексное положительное воздействие на очаг хронического неспецифического воспаления и организм в целом, возможен отказ от назначения антибактериальных химиопрепаратов, антиагрегантов, иммуностимуляторов, что имеет значительный экономический эффект. Предлагаемый способ – простой, доступный, он легко воспроизводим, не требует существенных экономических затрат, хорошо переносится больными. Из 32 пролеченных таким образом больных с хроническим эндометритом улучшение самочувствия, уменьшение болевых ощущений и исчезновение белей отметили все пациентки. Нормализация менструальной функции в виде нивелирования проявлений меноррагии и межменструальных выделений произошла у 84,4% женщин из числа имевших подобные нарушения до лечения (27 пациенток). По данным УЗИ и доплерометрии эндометрия, по окончании терапевтических мероприятий выраженная положительная динамика отмечена в 78,2% случаев, что проявлялось улучшением эхоструктуры эндометрия и показателей гемодинамики в сосудах матки. Остаточные явления воспалительного процесса при контрольном УЗИ визуализировались у 7 женщин (21,8%). Кроме этого, у большинства больных в течение 2 мес по окончании

терапии произошла нормализация или существенное снижение уровня ИЛ-6 в цервикальной слизи (71,8%). В течение года после завершения курса лечения самостоятельная беременность наступила в 9 (28,1%) случаях и закончилась нормальными срочными родами в 8 из них; одна пациентка по личным мотивам прервала беременность. После успешной очередной попытки ЭКО и ПЭ наступила беременность у женщины с привычным невынашиванием в анамнезе без признаков угрозы прерывания. Две пациентки в настоящее время проходят прегравидарную подготовку и планируют беременность, остальные на данный момент по разным причинам в реализации репродуктивной функции не заинтересованы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности продолжения исследований в данном направлении.

В условиях формирования устойчивости у патогенных бактерий необходимость в новых антимикробных препаратах и альтернативных лечебных технологиях приобретает все большую значимость. По всей видимости, бактериофагам еще предстоит внести существенный вклад в терапию воспалительных заболеваний, в том числе в сочетании с другими лечебными факторами.

Литература

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору. М.: Когито-Центр. 2004; 200.
2. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. Медицинский альманах. 2010; 2 (11): 182–184.
3. Ковалева Л.А. Возможности ферментной терапии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. 2010; 19: 1162–1164.
4. Коковин Л.А. Побочные эффекты антибиотиков и некоторые особенности их применения. Российские аптеки. 2002; 10.
5. Красильников И. В., Лыско К. А., Отрашевская Е. В., Лобастова А. К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития. СМЖ (Томск). 2011; 2–2.
6. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. Трудный пациент. 2012; 5: 30–38.
7. Падруль М.М., Меззи Халед, Олина А.А. Применение бактериофага в лечении хронического эндометрита. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М.: 2003; 287.
8. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И. и др. Хронический эндометрит: от современного диагностического подхода к оптимизации лечения. Лечащ. врач. 2008; 10.
9. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею. Трудный пациент. 2012; 6: 16–24.
10. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 21–24.
11. Скобликов Н.Э., Кононенко С.И., Зимин А.А. Комбинированное применение нетрансдуцирующих бактериофагов *E. coli* с пробиотиком в постотъемном периоде у поросят. Куб ГАУ, 2012; 78 (4): 1–10.
12. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 64.
13. Урсова Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах. Трудный пациент. 2013; 2–3: 22–28.
14. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С. А. Хронический эндометрит – проблема и решения. Гинекология. Коллоквиум. 2012; 3: 34–38.
15. Хлобыстова Т.С., Соколова В.И., Романов В.Е. Тяжелые гематологические осложнения, индуцированные антибиотиками при лечении ветряной оспы. Трудный пациент. 2011; 5: 43–46.
16. Цициашвили Г.И. К вопросу о применении бактериофага при пурпуральных инфекционных заболеваниях. Акушерство и гинекология. 1940; 12.
17. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. Consilium Medicum (женское здоровье). 2011; 6: 13: 36–39.
18. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhea. Drug Saf. 2000; 22: 53–72.
19. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. BMJ. 2002; 324 (7350): 1361.
20. <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/2/11-030211/ru/>
21. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 2: CD004827.
22. Levine D.P. Vancomycin: a history. Clin Infect Dis. 2006; 42: Suppl: 1:P.5–12.
23. Lopez-Lozano J.M., Monnet D.L., Yague A. et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. Int J Antimicrob Agents. 2000; 14: 21–31.
24. Marlies E.J., Hulshar L., Richard P. et al., Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. The Lancet Infectious Diseases. 2010; 1 (4): 237–247.
25. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 352–58.
26. Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. Int J Food Microbiol. 2004; 96: 219–33.
27. Tying S.K., Thilaganathan B., Carroll S.G., Plachouras N. et al. Fetal immunological and haematological changes in intrauterine infection. British J. of Obstet. And Gynaecol. 1994; 101: 418–421.