ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Горюхина О.М., Сугян Н.Г.

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Захарова Ирина Николаевна
 123514, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
 Тел./факс: 8(495) 496 5238
 E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее частых осложнений антибактериальной терапии является диарейный синдром, который может быть связан как с непосредственным токсическим действием антибиотиков на желудочно-кишечный тракт, так и с активацией условно-патогенной кишечной микрофлоры. Особое внимание приобретает в настоящее время проблема *C. difficile*-инфекции, следствием которой может являться развитие псевдомембранозного колита как у детей, так и у взрослых. В статье представлены современные данные о распространенности, этиологии, патогенезе антибиотик-ассоциированной диареи, а также различных клинических вариантах клостридиозной инфекции. В свете современных подходов к профилактике и терапии данной патологии особое внимание уделено возможности использования пробиотических препаратов на основе *S. boulardii*.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, *C. difficile*-инфекция, дети, *S. boulardii*.

SUMMARY

One of the most frequent complications of antibiotic therapy is a diarrheal syndrome, which may be related both to the direct toxic effects of antibiotics on the gastrointestinal tract, and the activation of conditionally pathogenic intestinal flora. Particular attention gets to present the problem of *C. difficile*-infection, which may be the consequence of the development of pseudomembranous colitis in both children and adults. The article presents current data on the prevalence, etiology, pathogenesis of antibiotic-associated diarrhea, as well as various clinical variants of klostridial infection. In the light of modern approaches to prevention and treatment of this pathology attention paid to the possibility of using probiotic preparations based on *S. boulardii*.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *C. difficile*-infection, children, *S. boulardii*.

Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1–1,2 миллиарда диарейных заболеваний, из которых 5000000 случаев заканчивается летальным исходом. В России диареей ежегодно страдает 500000 детей, при этом одной из частых причин ее развития является применение антибактериальных препаратов. Согласно современному определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — это три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств, или в течение восьми недель после их отмены, если не выявлена другая причина.

Данные литературы, касающиеся распространенности ААД, варьибельны. В конце прошлого

столетия исследователи указывали на то, что частота ААД у госпитализированных пациентов находится в пределах от 3 до 29% в зависимости от основного заболевания, используемого антибактериального препарата и предрасполагающих факторов [1]. Риск развития ААД существенно выше при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов третьего поколения. По данным L. McFarland (1993), ААД встречается в 5–10% случаев при применении ампициллина, в 10–25% — при назначении цефалоспоринов второго поколения и лишь в 2–5% случаев — при использовании тетрациклина, макролидов (эритромицина), нитрофурантоина, котримоксазола, фторхинолона, аминогликозидов (канамицина, гентамицина) [2].

Диарея на фоне антибактериальной терапии может иметь инфекционную и неинфекционную природу. Антибиотики способны оказывать непосредственное токсическое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, канамицин) и кишечный кровоток (пенициллин, сульфаниламиды) или обладать мотилюноподобным действием, как практически все 14-членные макролиды (особенно эритромицин). Прокинетическое действие на кишку может быть обусловлено наличием в препарате дополнительного компонента, например, клавулановой кислоты в «защищенных» пенициллинах. Послабляющим действием обладают цефалоспорины, применяемые парентерально и выделяющиеся через желчь (цефперазон и цефтриаксон), а также цефиксим, назначаемый перорально. Применение данных препаратов провоцирует развитие дисфункциональных расстройств билиарного тракта, синдрома мальдигестии, усиление кишечной перистальтики [3]. Причиной диареи на фоне антибактериальной терапии может явиться нарушение метаболизма углеводов и желчных кислот в кишечнике.

Известно, что одной из важнейших функций облигатной интестинальной микрофлоры является расщепление углеводов с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Эти метаболиты участвуют в секреции слизи, регуляции ионного обмена в толстой кишке, угнетают рост патогенной микрофлоры, регулируют моторную и секреторную активность желудочно-кишечного тракта. Абсорбция КЖК сопровождается всасыванием воды и электролитов. Изменения в составе микрофлоры под действием антибиотиков приводят к нарушению метаболизма углеводов, что способствует развитию осмотической диареи вследствие накопления в просвете кишечника органических продуктов. Уменьшение в результате использования антибиотиков количества анаэробов нарушает процесс дегидроксилирования желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая), являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции. Увеличение концентрации данных метаболитов в толстой кишке также приводит к развитию секреторной диареи [4]. Неинфекционная ААД в большинстве случаев имеет легкое и среднетяжелое течение, протекает без развития осложнений и признаков колита и купируется даже без специального лечения уже в ближайшие двое суток после отмены антибиотиков.

Инфекционная антибиотик-ассоциированная диарея этиологически может быть связана с различными патогенами — *Clostridium perfringens*, *Salmonella species*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida*, *Clostridium difficile*, которые способны колонизировать кишечник на фоне угнетения нормальной микрофлоры. Наиболее изученным возбудителем ААД в настоящее время является *Clostridium difficile*, с которой, по различным данным, ассоциировано до 10–25% всех ААД и до 90–100% случаев псевдомембранозного колита [5–7].

Clostridium difficile — строго анаэробная, спорообразующая, грамположительная палочка.

Веgetативные формы *Clostridium difficile* обладают способностью продуцировать экзотоксины, среди которых идентифицированы повреждающие кишечную стенку энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В) [8; 9]. Токсин А представляет собой белок с молекулярной массой 308 кД, связывающийся со специфическими рецепторами энтероцитов. Результатом данного взаимодействия является деепителизация ворсинок, повышение проницаемости сосудов и проникновение в просвет кишечника воспалительного экссудата, который через несколько часов приобретает геморрагический характер. Опосредованное действие энтеротоксина связано со стимуляцией синтеза моноцитами слизистой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и метаболитов арахидоновой кислоты, оказывающих провоспалительное действие на слизистую. Повреждения, вызванные энтеротоксином, усугубляются воздействием лизосомальных ферментов, высвобождающихся при разрушении эпителиоцитов.

Токсин В представляет собой белок с массой 269–279 кД, обладающий в 100–1000 раз большим цитотоксическим действием, чем токсин А. В экспериментах установлено, что эпителиальные клетки кишечника не содержат специфических рецепторов к токсину В. Свое патологическое действие он может оказывать только в присутствии токсина А, даже в субтоксических концентрациях. Проникновение токсина В в глубину слизистой оболочки возможно только после повреждения слизистой токсином А или другим патологическим фактором. Предполагают, что, ингибируя процессы синтеза белка в энтеро- и колоноцитах, токсин В нарушает функции их клеточных мембран, что приводит к потере калия и развитию электролитных нарушений.

Веgetативные формы *C. difficile* проявляют высокую резистентность к антибиотикам широкого спектра действия, что создает предпосылки для обширной колонизации кишечника и секреции больших доз токсинов на фоне антибактериальной терапии. Споры возбудителя обладают значительной устойчивостью к факторам внешней среды и стандартным дезинфицирующим средствам, благодаря чему он способен длительное время выживать во внешней среде.

Для развития клинически манифестных форм клостридиозной инфекции требуется не только колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile*, но и сочетание определенных факторов риска. У большинства пациентов в анамнезе имеется указание на терапию антибактериальными препаратами в период от нескольких недель до нескольких месяцев до установления диагноза клостридиоза [10]. На сегодняшний день нельзя назвать ни одного антибактериального препарата, который не мог бы спровоцировать развитие клостридиозной

инфекции, хотя наибольший риск ассоциирован с применением клиндамицина, цефалоспоринов третьего поколения и пенициллинов [11; 12].

Вероятность развития *C. difficile*-инфекции при применении конкретного антибиотика зависит от устойчивости к нему штаммов возбудителя, а также от активности препарата в отношении анаэробных представителей микробиоценоза кишечника, создающих колонизационную резистентность в отношении возможных патогенов. В исследовании на животных было показано, что цефалоспорины третьего поколения, в частности цефтриаксон, выделяясь в больших концентрациях с желчью в кишечник, значительно нарушают баланс нормальной интестинальной микрофлоры и создают высокий риск развития клостридиозной инфекции. В то же время антибактериальные препараты, оказывающие минимальное угнетающее действие на представителей облигатной анаэробной микрофлоры (например, азтреонам), редко провоцируют развитие клостридиоза [13]. Предотвратить колонизацию кишечника *C. difficile* во время терапии способны ванкомицин и пиперациллин-тазобактам, проявляющие высокую эффективность в отношении клостридий.

Риск развития клостридиозной инфекции возрастает при увеличении длительности антибактериальной терапии. А. Малов и соавт. (1999) подчеркивают, что даже однократный прием антибиотика широкого спектра действия, независимо от дозы и способа введения, может привести к развитию диареи и псевдомембранозного колита, обусловленного *Clostridium difficile* [14], при этом доза препарата, способ и кратность введения мало влияют на возможность развития ААД.

Клостридиозная инфекция значительно реже встречается у детей, чем у взрослых пациентов. Имеются данные, что у детей первых месяцев жизни отмечается наиболее высокая частота носительства *C. difficile*, достигающая 70% [15], при этом в 90% случаев выделенные штаммы продуцируют токсин. Асимптоматическое бактерионосительство *Clostridium difficile* у детей первых месяцев жизни и крайне низкая частота развития у них манифестных форм инфекции объясняются, по-видимому, особенностями строения мембран энтероцитов, не имеющих рецепторов к токсинам *Clostridium difficile*. Вероятно, что в формировании транзиторной резистентности к данной инфекции также имеет значение и наличие у младенцев материнских антиклостридиальных антител, полученных трансплацентарно. Установлено также, что секреторный иммуноглобулин А, содержащийся в грудном молоке, способен связывать токсин А, вырабатываемый *Clostridium difficile*, а также взаимодействовать со специфическими рецепторами кишечного эпителия [16]. По мере развития нормальной микрофлоры кишечника к возрасту от 6 до 12 месяцев число носителей *Clostridium difficile* уменьшается, составляя только 6–9% к концу года. Частота колонизации кишечника *C. difficile* среди пациентов старше 2 лет

сравнима с таковой у взрослых и составляет около 3% [17]. Наибольший риск развития заболевания имеют пациенты пожилого возраста. Результаты исследований указывают на то, что у больных старше 65 лет частота развития клостридиозной инфекции на фоне антибактериальной терапии в 20 раз выше, чем у лиц молодого возраста [17].

К факторам риска развития клостридиозной инфекции следует также отнести длительность госпитализации, пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции, а также наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, в частности, хронической патологии ЖКТ, иммунодефицитных состояний, почечной недостаточности и др. [7].

Clostridium difficile-инфекция может протекать в виде осмотической диареи, энтероколита или приводить к развитию псевдомембранозного колита. У детей раннего возраста клостридиозная инфекция преимущественно характеризуется клиническими симптомами нетяжелого колита или энтероколита и обычно протекает без лихорадки и интоксикации. При этом возможно появление болей в животе, но чаще болезненность со стороны кишечника выявляется лишь при его пальпации. Отмечается легкое или умеренное учащение дефекации, как правило, не приводящее к выраженным водно-электролитным нарушениям. Клинически манифестные формы клостридиоза у пациентов более старшего возраста чаще развиваются либо непосредственно на фоне проводимой антибактериальной терапии, либо в среднем в течение 10 дней после ее прекращения. Заболевание характеризуется болями в нижних отделах живота и изменением характера стула. Чаще регистрируется умеренная диарея с частотой стула от 3 до 10 раз в сутки, у 10–15% пациентов может отмечаться стул с примесью крови, а в отдельных случаях — обильная водянистая диарея, как при холере [18; 19]. Типичным признаком является длительность диарейного синдрома (вплоть до 8–10 недель) и резистентность к проводимой терапии. Псевдомембранозный колит у детей обычно развивается остро и характеризуется отказом от еды, лихорадкой, интоксикацией, диареей, срыгиванием, вздутием и болями в животе спастического характера (абдоминальные колики), болезненностью при пальпации по ходу толстого кишечника. Стул частый, в каловых массах наблюдается примесь слизи и реже — крови. Иногда большая часть испражнений представлена густой белесоватой слизью и обрывками фибриновых наложений. При резко выраженном учащении стула развивается экзикоз с выраженными электролитными и микроциркуляторными нарушениями.

Терапия клостридиозной инфекции заключается в первую очередь в незамедлительной отмене используемых антибактериальных препаратов, что часто позволяет купировать симптомы заболевания без дополнительного назначения этиотропной терапии. В случае невозможности прекращения использования антибиотиков целесообразно продолжить терапию препаратами другой группы, при применении которых риск развития *C. difficile*-ассоциированной

диареи меньше (например, макролиды, аминогликозиды, внутривенно ванкомицин).

Следует отметить, что вопрос о необходимости назначения этиотропной терапии в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально с учетом возраста пациента, тяжести заболевания и фоновых состояний. Так, при легких вариантах *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей, развившихся у детей с благополучным преморбидным фоном, назначение этиотропного лечения не требуется. В то же время у детей раннего возраста, у пациентов с нейтропенией, тяжелыми хроническими заболеваниями и пороками развития (особенно ЖКТ) даже при легких формах инфекции использование антикlostридиальных препаратов считается обоснованным. Абсолютными показаниями для специфической этиотропной терапии являются тяжелые формы заболевания, продолжающаяся диарея после отмены антибиотиков, а также рецидив инфекции на фоне повторного курса их применения.

Наиболее изученными препаратами, используемыми в терапии кlostридиозной инфекции, являются метронидазол и ванкомицин. Метронидазол для лечения *Clostridium difficile*-инфекции у детей применяется в суточной дозе 30 мг/кг, которая вводится ребенку в 3–4 приема. При этом в отличие от ванкомицина он может быть использован как перорально, так и парентерально путем внутривенной инфузии, особенно в тех случаях, когда у пациента выражены тошнота, срыгивания или рвота. Ванкомицин при кlostридиозе рекомендовано использовать как «препарат второй линии», когда отсутствует клинический эффект от стартовой терапии, либо в качестве альтернативного антибиотика у детей с противопоказаниями к применению метронидазола. Препарат используется только перорально, при приеме внутрь он практически не всасывается из кишечника и почти целиком выделяется с калом. Суточная доза составляет 40 мг/кг массы (не более 2 г), распределенная в 3–4 приема.

Одним из перспективных методов лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе вызванной *C. difficile*, является использование пробиотиков или непатогенных микроорганизмов, колонизирующих стенку кишечника и ограничивающих избыточный рост патогенных бактерий.

Механизм действия пробиотиков включает в себя:

- продукцию антимикробных субстанций (бактериоцинов, лизоцима, проглутамата, пероксида);
- конкуренцию за пищевые субстраты;
- продукцию цитопротективных веществ (аргинин, глютамин, полиамины), короткоцепочечных жирных кислот;
- снижение pH толстокишечного содержимого;
- стимуляцию иммунного ответа (повышение синтеза sIgA, IgG, цитокинов, усиление фагоцитоза);
- стимуляцию секреции муцина.

В 2006 году McFarland опубликовала обзор имеющихся данных, касающихся эффективности применения пробиотиков у пациентов

с антибиотик-ассоциированными поражениями кишечника. Из 25 исследований, включивших 2810 пациентов, 13 (52%) установили достоверное снижение риска ААД на фоне применения пробиотиков. При этом достоверную эффективность в профилактике заболевания показали пробиотические штаммы *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG [20].

Эффективность использования *S. boulardii* определяется устойчивостью данного штамма к воздействию соляной кислоты, желчи и ферментов желудочно-кишечного тракта, а также резистентностью к антибактериальным препаратам [21]. *Saccharomyces* способны оказывать трофическое воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта. В исследовании на здоровых добровольцах была продемонстрирована способность данного штамма стимулировать ферментативную активность кишечника (лактазную, альфа-гликозидазную), а также выработку энтероцитами некоторых гидролаз, мембранных транспортеров, секреторного IgA и рецепторов к определенным иммуноглобулинам [22]. В экспериментах на животных была установлена способность *S. boulardii* к восстановлению нормального пула короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых анаэробными представителями нормальной микрофлоры [23]. Имеются данные о возможности *S. boulardii* оказывать непосредственный иммуномодулирующий эффект, выражающийся в снижении синтеза провоспалительных цитокинов иммунными клетками слизистой оболочки [24]. Одним из возможных механизмов антагонистического действия *Saccharomyces* в отношении *C. difficile* является продукция специфических ферментов, которые могут снижать цитотоксическое и энтеротоксическое действие кlostридий путем лизиса их токсинов и специфических рецепторов [25].

В 2004 году H. Szajewska и соавт. было проведено двойное слепое рандомизированное исследование, целью которого явилось изучение эффективности *Saccharomyces boulardii* в предотвращении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. В исследование были включены дети в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, получавшие антибактериальную терапию по поводу осложненной острой респираторной инфекции. Основной группе в течение первых 24 часов от начала приема антибиотиков назначались препараты на основе *S. boulardii* (250 мг 2 раза в день), контрольная группа получала плацебо. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе *C. difficile*-ассоциированной, на фоне приема пробиотика [26]. Аналогичные результаты были получены турецкими авторами в ходе исследования, включившего 466 детей, получавших антибактериальную

терапию ампициллин-сульбактамом и азитромицином. В группе детей, которым на фоне приема лечения назначались *S. boulardii*, было отмечено снижение частоты развития диареи в каждый день применения антибиотиков [27].

Исследования эффективности применения *Saccharomyces* при *C. difficile*-инфекции в основном были проведены у взрослых пациентов, при этом было продемонстрировано, что данный пробиотический штамм является эффективным в предотвращении рецидивирующего течения клостридиоза. Так, в 1994 году L. McFarland и соавт. показали, что применение 500 мг *S. boulardii* на фоне антибактериальной терапии позволило достоверно снизить частоту рецидивов заболевания с 64 до 33% [28]. В более позднем исследовании этой же группой авторов было отмечено, что совместное использование высоких доз ванкомицина и пробиотика позволяет снизить частоту рецидивов клостридиоза с 50 до 17% по сравнению с изолированным назначением антибиотика [29].

Наряду с эффективностью *S. boulardii* в предотвращении и терапии антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе вызванной *C. difficile*, имеются исследования, указывающие на обоснованность применения данного пробиотического штамма у детей с острыми кишечными инфекциями. Так, в 2007 году польскими авторами был опубликован метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, включивших более 619 пациентов. Анализ имеющихся данных показал, что на фоне применения *Saccharomyces* отмечается достоверное снижение продолжительности диареи, а также достоверно реже отмечаются эпизоды заболевания длительностью более 7 дней [30].

Таким образом, доказанная клиническая эффективность *S. boulardii* позволяет рекомендовать использование данного пробиотического штамма с целью профилактики и в комплексной терапии антибиотик-ассоциированной диареи как для детей, так и для взрослых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. McFarland L. V., Muligan M. E., Kwok R. Y. et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* in infection // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 204–210.
2. McFarland L. V. Diarrhea acquired in the hospital // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 22. — P. 563–577.
3. Hogenauer C., Hammer H. F., Krejs G. J. et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 27. — P. 702–710.
4. Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 200–232.
5. Bartlett J. G. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18, Suppl. 4. — S. 265–272.
6. Alam S., Muchataq M. Antibiotic associated diarrhea in children // Indian Pediatr. — 2009. — Vol. 46, № 6. — P. 491–496.
7. Малов В. А. Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника // Врач. — 2000. — № 10. — С. 16–19.
8. Bartlett J. G. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia // N. Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 298. — P. 531.
9. Mitchell T. J., Ketley J. M., Haslam S. C. et al. Effect of toxin A and B of *Clostridium difficile* on rabbit ileum and colon // Gut. — 1986. — Vol. 27. — P. 78–85.
10. Gerding D. N. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38. — P. 646–648.
11. Thomas C., Stevenson M., Riley T. V. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — Vol. 51. — P. 1339–1350.
12. Owens R. C., Donskey C. J., Gaynes R. P. et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46, Suppl. 1. — S. 19–31.
13. Pultz N. J., Donskey C. J. Effect of antibiotic treatment on growth of and toxin production by *Clostridium difficile* in the cecal contents of mice // Antimicrob Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49. — P. 3529–3532.
14. Малов В. А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2002. — № 1. — С. 27.
15. Bryant K., McDonald L. C. *Clostridium difficile* infections in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2009. — Vol. 28. — P. 145–146.
16. Larson H. E., Prise A. B., Honour P. et al. Pseudomembranous colitis: present of clostridial toxin // Lancet. — 1977. — P. 1312–1314.
17. Karlstrom O., Fryklund B., Tullus K. et al. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 141–145.
18. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 5. — P. 334–339.
19. Owens M., Crocker I. C. *Clostridium difficile*: Clinical disease and diagnosis // Clin. Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 6. — P. 251–265.
20. 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. — Vol. 101, № 4. — P. 812–822.
21. Vandenas Y., Brunser O., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood // Eur. J. Pediatr. — 2009. — Vol. 168. — P. 253–265.
22. Buts J. P., Bernasconi P., Vaerman J. P. et al. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii* // Dig. Dis. Sci. — 1990. — Vol. 35. — P. 251–256.
23. Breves G., Faul K., Schroder B. et al. Application of the colon-stimulation technique for studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on basic parameters of porcine cecal microbial metabolism disturbed by Clindamycin // Digestion. — 2000. — Vol. 61. — P. 193–200.
24. Sougioultzis S., Simeonidis S., Bhaskar K. et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006. — Vol. 343. — P. 69–76.
25. Castagliuolo I., LaMont J. T., Nikulasson S. T. et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum // Infect. Immun. — 1996. — Vol. 12. — P. 5225–5232.
26. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21. — P. 583–590.
27. Erdev O., Tiras U., Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group // J. Trop. Pediatr. — 2004. — Vol. 50. — P. 234–236.
28. McFarland L. V., Surawicz C. M., Greenberg R. N. et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease // J. Am. Med. Assoc. — 1994. — Vol. 271. — P. 1913–1918.
29. Surawicz C. M., McFarland L. V., Greenberg R. N. et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii* // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31, № 4. — P. 1012–1017.
30. Szajewska H., Skorka A., Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhea in children // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25. — P. 257–264.