

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-76, e-mail: dr_sura@mail.ru

Статья поступила: 11.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Нарушение состава нормальной флоры кишечника является широко распространенным состоянием у детей с различными формами соматической патологии. Кишечный дисбиоз нарушает постоянство внутренней среды организма, способствует существенным сдвигам в функционировании других систем и органов. Именно поэтому коррекция дисбактериоза кишечника представляет актуальную проблему клинической педиатрии, с которой приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Одной из частых причин развития дисбиоза кишечника является антибактериальная терапия. Практически все антимикробные средства обладают негативным влиянием на состояние ЖКТ, приводя к развитию диспепсии и антибиотик-ассоциированной диареи. В комплексном лечении указанных патологических состояний у детей весьма важным этапом становится нормализация состава кишечной микрофлоры, поэтому всегда необходимо грамотно подходить к выбору пробиотического препарата. В статье представлены основные сведения об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей; продемонстрирована эффективность применения пробиотических препаратов.

Ключевые слова: дети, индигенная микрофлора кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, лечение.

Кишечный биоценоз — основная составляющая барьера, защищающего организм от энтерального проникновения чужеродных агентов, в первую очередь болезнетворных микробов и токсинов. Заселение различными микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного ребенка начинается с момента прохождения его через родовые пути матери. С этого времени микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденного находится в прямой зависимости от характера вскармливания [1]. Начиная с рождения ребенка, в фекалиях уже определяются в большом количестве полноценные *Escherichia coli*, количество которых, начиная с 4 сут жизни, постепенно уменьшается. В первые двое суток после рожде-

ния обнаруживаются бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, число которых увеличивается в динамике первой недели жизни. У здоровых детей микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет 10^6 КОЕ/мл, в остальных отделах тонкого кишечника — $< 10^4$ КОЕ/мл. В двенадцатиперстной и тощей кишке доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, а в подвздошной — кишечная палочка и анаэробные бактерии. Напротив, биотопом с высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка, количество микроорганизмов в которой достигает 10^{11} КОЕ/г фекалий. Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет

A.N. Surkov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Opportunities of probiotic treatment in complex therapy of antibiotic-associated diarrhea in children

Disorder of normal intestinal flora is widespread state in children with different types of somatic pathology. Intestinal disbiosis disturbs homeostasis, leads to significant disorders in function of other organs and systems. Thus the correction of intestinal disbiosis is an actual problem of clinical pediatrics, and different specialists meet this problem. One of common causes of intestinal disbiosis is antibacterial treatment. Almost all antimicrobial drugs influence gastrointestinal tract and their administration lead to dyspepsia and antibiotic-associated diarrhea. Normalization of intestinal microflora is significant stage of complex treatment of these pathological states in children. The choice of probiotic drug should be well grounded. The article presents main data on epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children, efficacy of probiotic drugs is demonstrated.

Key words: children, indigenous intestinal microflora, antibiotic-associated diarrhea, probiotics, treatment.

примерно 5% общего веса. Нормальная микрофлора состоит на 99% из анаэробных видов. Обсемененность слизистой оболочки толстой кишки ребенка определяется восьми-, девятикомпонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescents*, *B. breve*; *L. acidophilus*, *L. lactis*, *L. casei*, *L. delbrueskii* в концентрации 10^8 – 10^{10} КОЕ/г фекалий; *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Peptostreptococcus sp.* в концентрации 10^7 – 10^8 КОЕ/г. В зависимости от характера питания, образа жизни, состояния окружающей среды допускается наличие небольших (до 10^2 КОЕ/г) концентраций других видов микроорганизмов [2].

Известно, что одной из важнейших функций индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая, в частности, обеспечивается путем конкуренции с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная и др.), лактат и др. Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. При этом бактериостатический эффект не влияет на индигенную флору [3, 4]. Присутствие в ЖКТ нормофлоры стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. В основе воздействия микроорганизмов на моторную функцию кишечника лежат несколько механизмов: продукция бактериями микробных простагландинов, влияние на метаболизм желчных кислот, выработка уксусной, пропионовой и молочной кислот, которые препятствуют размножению гнилостных и патогенных микроорганизмов. Большое значение придается индигенной флоре в процессах пищеварения и обмена веществ. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, участвуют в сбраживании углеводов и омылении жиров. Они обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Показано, что микробиота пищеварительного тракта регулирует сорбцию и экскрецию различных ионов и катионов, таких как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и др. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов пищеварительного тракта образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, п-масляная, изомасляная, изовалериановая) — биологически активные соединения с выраженным антимикробным эффектом, которые являются регуляторами водного, электролитного и кислотно-основного балансов, углеводного и липидного метаболизма в печени и других тканях [4–6]. Индигенная микрофлора способна синтезировать необходимые для макроорганизма витамины, например B_1 , B_2 , B_6 , B_{12} , C, никотиновую, фолиевую кислоты и биотин. Бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммуногенных механизмов. Их иммуномодулирующий эффект обусловлен влиянием на дифференцировку Т супрессоров в пейеровых бляшках, а также стимуляцией локального иммунитета путем усиления секреции IgA. Нормофлора влияет на регенерацию слизистой оболочки кишечника и процессы дифференцировки клеточных структур [4, 7–9].

Однако при всем многообразии положительных функций индигенной микрофлоры кишечника существует и негативное ее влияние на состояние макроорганизма. Чаще всего оно возникает при нарушении равновесия между анаэробной и аэробной флорой с преобладанием колонизации последней в различных отделах ЖКТ. В резуль-

тате возникают функциональные расстройства пищеварительной системы различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсibilизацией организма к аллергическим проявлениям [4]. Другим вариантом неблагоприятного влияния индигенной микрофлоры кишечника являются состояния, при которых происходит колонизация слизистой оболочки кишечника условно-патогенными бактериями. В таких случаях развивается инфекционный процесс, который при нарушении функций иммунной системы может приобрести генерализованный характер. Одной из причин усиленного роста условно-патогенной флоры в пищеварительном тракте является применение антибиотиков.

Антибактериальные средства широко используются в лечении большого спектра заболеваний. Назначая антибиотики, педиатр должен учитывать не только особенности их противомикробного действия, основные показания к применению, противопоказания, предостережения, но и побочные эффекты. Среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые бы не обладали нежелательным действием в отношении ЖКТ. Помимо желудочной диспепсии, проявляющейся тошнотой и рвотой, у пациентов, принимающих антибактериальные средства, наиболее часто развивается диарея [10].

Антибиотик-ассоциированной диареей считают состояния, при которых наблюдается 3 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотиков [11].

По данным разных авторов, среди детей, перорально получавших антибактериальные средства широкого спектра действия, частота регистрации антибиотик-ассоциированной диареи колеблется от 5 до 25%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [12]. Особенно часто диарея возникает у больных, получающих линкозамиды, пенициллины, цефалоспорины, макролиды и тетрациклины [10]. Отмечено, что антибиотик-ассоциированная диарея чаще всего развивается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связывают с процессом становления микрофлоры кишечника [11]. Одной из актуальных проблем современной педиатрии является развитие антибиотик-ассоциированной диареи у детей на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*, что значительно затрудняет переносимость и приверженность терапии.

Этиологические факторы антибиотик-ассоциированной диареи разнообразны. Наибольшее значение придается *Clostridium difficile* — облигатной аэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству антибактериальных средств [12]. Популяция *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника не должна превышать 0,001–0,01%, в случае приема антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C. difficile*, она возрастает до 15–40% [11, 13]. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их воздействие на слизистую оболочку кишечника пациента способствует воспалительным изменениям и развитию повышенного апоптоза клеток. Энтеротоксин, стимулируя гуанилатциклазу, оказывает просекреторное и провоспалительное действие, вызывая секрецию жидкости в просвет кишки и, как следствие, диарею. Цитотоксин, обладая выраженным цитотоксическим действием, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны

энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [10].

Следует отметить, что поражения кишечника, обусловленные *C. difficile*, возникают у большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении (особенно в нефрологических, хирургических и отделениях для новорожденных), а также при нарушении состава эндогенной микрофлоры и снижении ее колонизационной резистентности [11]. Необходимо учитывать преморбидный фон детей, принимающих антибактериальные средства, а также наличие сопутствующей патологии: кишечная непроходимость различного генеза, хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), стафилококковая инфекция, врожденные и приобретенные иммунодефициты, оперативные вмешательства на органах брюшной полости [10, 11]. Известно, что помимо *C. difficile*, возникновение антибиотик-ассоциированной диареи может быть связано и с другими микроорганизмами: *C. perfringens* (тип A), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Наряду с инфекционными причинами развития антибиотик-ассоциированной диареи следует учитывать побочные действия самих антибактериальных средств, оказывающих патогенное действие на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящая в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда clavulanовая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Повышение моторной функции толстой кишки вызывают макролиды. При назначении антибактериальных средств из группы цефалоспоринов диарея может развиваться в связи с неполным их всасыванием из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи). Энтеротоксическое действие оказывают тетрациклины. Одним из основных механизмов развития диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков может послужить развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микробной флоры. Это нарушает метаболизм углеводов, образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом расстраивается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея) [10, 11].

На практике выделяют идиопатическую форму антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозный колит, различающиеся по клиническим проявлениям, тяжести течения, подходам к терапии и прогнозу. Клиническая симптоматика антибиотик-ассоциированной диареи может варьировать от слабо выраженной до тяжелой. В случае развития идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи у ребенка во время или после приема антибактериальных средств возникает неярко выраженное послабление стула в течение 1–3 дней без патологических примесей, с присоединяющимися впоследствии схваткообразными болями в животе. Признаки интоксикации, лихорадка и лейкоцитоз обычно отсутствуют. При усугублении состояния пациента развивается псевдомембранозный колит, когда стул учащается до 10–20 раз в сут и становится водянистым, возникает лихорадка, дегидратация, нарастает выраженность абдоминального болевого синдрома, число лейкоцитов в периферической крови увеличивается до $15 \times 10^9/\text{л}$

и более. К осложнениям псевдомембранозного колита относят гиповолемический шок, токсический мегаколон, гипоальбуминемия и отеки, вплоть до анасарки. Значительно реже встречаются перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, перитонит и сепсис [10, 11]. Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированной диареи является достаточно трудной задачей. Основным в терапии идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи является отмена антибактериальных средств. Необходимы мероприятия, направленные на устранение дегидратации и коррекцию нарушения электролитного обмена. Для патогенетической терапии антибиотик-ассоциированной диареи используют энтеросорбенты (Диосмектит, Энтеросгель, препараты лигнина и др.). При лечении антибиотик-ассоциированной диареи, связанной с *C. difficile*, эффективны: ванкомицин — в дозе 40–60 мг/кг/сут, рифаксимин — в дозе 20 мг/кг/сут, метронидазол — в дозе 20 мг/кг/сут курсом 7–14 дней [11].

Современные приемы сохранения и коррекции микробной экологии при антибиотик-ассоциированной диарее включают: назначение пробиотиков и пребиотиков, сорбентов, цитомукопротекторов, метаболитов бактерий-симбионтов, комплексных пробиотиков и продуктов функционального питания на основе молочнокислых бактерий и пребиотиков, назначение аутопробиотиков, микробиологическую инженерию [14]. В частности, было доказано, что применение пробиотиков снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей на 28,5% [15–17]. В последние годы широкое распространение в педиатрической практике получили препараты, содержащие в своем составе такие микроорганизмы, как *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. longum*, *E. faecium*, *Saccharomyces boulardii* [12, 18].

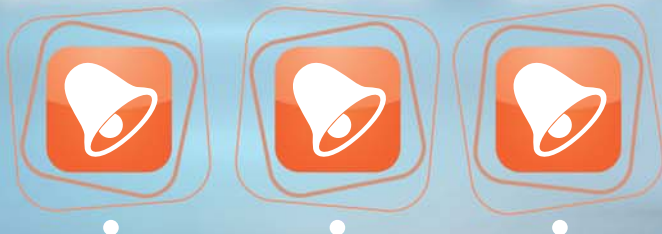
Среди средств с пробиотическим эффектом особого внимания заслуживает Линекс (Сандоз), в одной капсуле которого содержится не менее $1,2 \times 10^7$ живых бактерий, выделенных из кишечника здорового человека и необходимых детскому организму: *L. acidophilus*, *B. infantis* v. *liberorum* и *E. faecium*. Продуцируя молочную кислоту, эти микроорганизмы за счет брожения лактозы создают в кишечнике кислую среду, неблагоприятную для размножения и персистенции патогенных бактерий, приводя его к деконтаминации. Компоненты препарата участвуют в обмене и синтезе разнообразных витаминов (B_1 , B_2 , B_3 , К, Е, С, фолиевой кислоты), холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот, создают оптимальные условия для всасывания железа, кальция, витамина D. Кроме того, средство обладает и некоторыми ферментативными возможностями, способствуя расщеплению белков, жиров и сложных углеводов. Важной особенностью микроорганизмов, входящих в состав, является их устойчивость к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, резистентность к пенициллинам, в том числе синтетическим, а также макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам. Это обстоятельство диктует необходимость применения пробиотика у детей уже с первого дня антибиотикотерапии [19]. Учитывая особенности распределения микрофлоры в различных отделах ЖКТ, а именно: преобладание лактобактерий и молочнокислого энтерококка в тонкой, а бифидобактерий — в толстой кишке, препарат обеспечивает точечное поступление микрофлоры в оптимальных соотношениях на всем протяжении кишечника. Важно отметить, что высокий профиль безопасности препарата позволяет применять его у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин.

К настоящему времени в ряде научных публикаций была продемонстрирована целесообразность примене-

НЕ ДОЖИДАЙТЕСЬ СИМПТОМОВ — ПРЕДОТВРАТИТЕ ДИСБАКТЕРИОЗ!



ДИСКОМФОРТ ВЗДУТИЕ ДИАРЕЯ



ДИСБАКТЕРИОЗ



Бактерии **ЛИНЕКС®** устойчивы к действию большинства антибиотиков.
ЛИНЕКС® целесообразно применять с 1-го дня антибиотикотерапии.

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317, Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц», 8–9-й этажи, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ния пробиотика в комплексном лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Так, в открытом контролируемом рандомизированном исследовании, проведенном А.И. Хавкиным и соавт. (2008), продемонстрирована эффективность его применения при нарушениях кишечной микрофлоры, развившихся на фоне антихеликобактерной терапии. Авторы обследовали 59 детей в возрасте 6–17 лет (средний возраст — 11,8 лет), из них 38 детей составили основную группу и 21 ребенок — контрольную. Было показано, что при сочетанном приеме препарата Линекс и антибактериальных средств у детей отмечалось улучшение консистенции стула, а также восстановление состава микрофлоры кишечника. Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение уровня короткоцепочечных жирных кислот, которые, как уже упоминалось, являются показателями метаболической активности кишечной микрофлоры. Полученные результаты позволили авторам заключить, что назначение пробиотика снижает риск развития осложнений антихеликобактерной терапии, а пробиотический эффект препарата проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности [20].

П.Л. Щербаков и соавт. (2010) изучили состояние микробного биоценоза кишечника у детей раннего возраста, перенесших вирусную инфекцию с последующим применением антибиотикотерапии (пенициллин, гентамицин, цефалоспорины). В исследование было включено 34 ребенка в возрасте от 3 мес до 1-го года жизни, которых разделили на 2 группы: основную (24 ребенка, получавших поликомпонентный пробиотический препарат Линекс в возрастной дозировке в течение 1,5 мес) и группу сравнения (10 сверстников, получавших стандартный препарат *L. acidophilus* по 6 доз в сутки в течение 1,5 мес). Все дети обследованы спустя 3 мес после разрешения воспалительного процесса и прекращения антибиотикотерапии. Проведенный анализ микрофлоры толстой кишки до начала лечения показал, что у всех детей имели место выраженные сдвиги в микробиоценозе кишечника: у 27% отсутствовали бифидобактерии,

а у 30% — лактобациллы. В отдельных случаях высевались *S. aureus*, *C. albicans*, клостридии (популяционный уровень которых превышал 10^3 КОЕ/г) и условно-патогенные энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*). Через 2 мес после приема пробиотика анализ микрофлоры толстой кишки был повторен у всех исследуемых детей. При этом у 83% пациентов основной группы отмечалось увеличение уровня лактобацилл до 10^7 КОЕ/г, а у 96% — бифидобактерий до 10^9 КОЕ/г. Из числа бактериальных контаминантов сохранялись клостридии, однако их количество не превышало 10^3 КОЕ/г, высева условно-патогенных энтерококков и стафилококков не отмечалось. У детей из группы сравнения значительного прироста лактобацилл не зафиксировано, у всех пациентов их уровень не превышал 10^5 КОЕ/г. Не было отмечено значимой тенденции в увеличении числа бифидобактерий: их уровень ни у одного из пациентов не превысил 10^7 КОЕ/г. У всех детей на прежнем уровне оставались показатели высеваемости *C. albicans* и *S. aureus*, причем имел место избыточный рост оппортунистических штаммов энтеробактерий. Опираясь на полученные данные, авторы сделали выводы о целесообразности использования поликомпонентного пробиотического препарата в качестве высокоэффективного корректора дисбиотических сдвигов при антибиотик-ассоциированной диарее, особенно у детей раннего возраста [21].

Препарат удобен в практическом применении, он не требует хранения в холодильнике, так как бактерии, входящие в состав пробиотика, лиофилизированы (подвергаются заморозке в вакууме и последующей сушке). Леофилизированные бактерии полностью сохраняют свои свойства и активизируются в жидкой среде при попадании в ЖКТ. Препарат следует принимать внутрь после еды, взрослым и детям в возрасте старше 12 лет — по 2 капсулы 3 раза в сут, запивая небольшим количеством жидкости; грудным детям и детям до 2 лет — по 1 капсуле 3 раза в сут (капсулы вскрывают и смешивают содержимое с небольшим количеством жидкости — чаем, соком, подслащенной водой); детям 2–12 лет — по 1–2 капсулы 3 раза в сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей // Русский медицинский журнал. — 1999; 7 (11): 487–494.
2. Савицкая К.И., Бондаренко В.М., Несвижский Ю.В. и соавт. Дисбактериозы у детей. Учебное пособие для врачей и студентов. — М.: КМК Лтд., 1998. — 64 с.
3. Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Молокеев А.В. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей / под ред. Л.Ф. Казначеевой. — Новосибирск, 2006. — 48 с.
4. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей / под ред. Г.В. Римарчук. — М., 2005. — 218 с.
5. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. — 2001; 2: 67–72.
6. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и соавт. Дисбактериоз кишечника // Российский медицинский журнал. — 1999; 3: 40–45.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: ГРАНТЪ. — 1998; 1: 288.
8. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disorders states // Chemotherapy. — 1995; 41 (suppl. 1): 5–15.
9. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health // Bulletin of the IDF. — 1996; 313: 36–42.
10. Болезни кишечника у детей / под общей ред. А.М. Запруднова. — М.: Анахарсис, 2009. — 280 с.
11. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
12. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000; 16 (4): 521–526.
13. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006; 101 (4): 812–822.
14. Микрофлора пищеварительного тракта / под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
15. Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Pediatr. — 2006; 149 (3): 367–372.
16. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // Pharmacotherapy. — 2010; 30 (2): 119–126.
17. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // CMAJ. — 2006; 175 (4): 377–383.
18. Doron S.I., Hibberd P.L., Gorbach S.L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea // J. Clin. Gastroenterol. — 2008; 42 (suppl. 2): S58–63.
19. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Клинический подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // Детская гастроэнтерология. — 2006; 4: 19–23.
20. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Пробиотическая терапия при комплексном лечении хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита у детей // Consilium Medicum (Педиатрия). — 2008; 3: 46–49.
21. Щербаков П.Л., Нижевич А.А., Аморова В.Р. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей — особенности коррекции микрофлоры // Вопросы практической педиатрии. — 2010; 5 (5): 44–51.