

Энтерококковые пробиотики в представлении современного врача

С.М. Захаренко

Кафедра инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: zsm1@mail.ru

Активное изучение микроорганизмов, способных оказывать положительное влияние на различные аспекты здоровья человека, привело к появлению концепции пробиотиков. Основателем пробиотической терапии явился наш соотечественник – Илья Ильич Мечников (1907). Первый этап изучения полезных свойств таких микроорганизмов был связан с их антагонистической активностью и возможностью в течение определенного времени эффективно колонизировать кишечник. Длительное время научные исследования проводились лишь в СССР и не находили поддержки в зарубежных центрах. Методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта были длительное время ограничены техникой традиционных микробиологических исследований и лишь в 80-х годах XX века в СССР начали применять различные анаэробные техники, существенно расширившие наши представления о микробиоценозе кишечника. От «дисбактериоза кишечника», учитывавшего изменения бактериального компонента микрофлоры, стали постепенно переходить к концепции «дисбиоза», включавшей возможные изменения не только бактериального компонента, но и вирусную составляющую, простейших и т.д.

Однако до настоящего времени в представлениях врачей доминирующей остается концепция, объясняющая полезные эффекты пробиотической терапии двумя основными факторами – пробиотик должен приживиться в кишечнике и образовать большую популяцию, с одной стороны, и должен активно сам бороться с «лишними» представителями кишечного микробиоценоза, то есть обладать антагонистической активностью, – с другой. Бурное развитие технологий в начале нынешнего века привело к появлению новых направлений в изучении микромира – метагеномики, метаболомики, транскриптомики и т.д. Наши представления о «полезном влиянии на организм человека» со стороны пробиотических бактерий существенно расширились.

Вместе с тем, применение пробиотиков может оказывать существенно более широкий спектр воздействий: влияние на противoinфекционные защитные механизмы; иммуномодулирующее действие; улучшение барьерных функций; метаболические эффекты; изменение моторики и функции кишечника и другие. По мере накопления достоверной информации возможно расширение спектра показаний для пробиотиков: биотерапия с использованием антибиотикочувствительных бактерий для замещения резистентных; предотвращение транслокации патогенных бактерий с кожи и слизистых во внутреннюю среду организма; потенцирование прибавления массы тела; эрадикация некоторых видов бактерий, например, *Helicobacter pylori*; восстановление состава микрофлоры после лечения антибиотиками; изменение состава микрофлоры кишечника в соответствии с особенностями диеты; улучшение метаболизма оксалатов с целью снижения частоты образования камней в почках и мочевом пузыре; разрушение потенциально опасных химических веществ, особенно в случаях их постоянного воздействия на организм, например, на работе; подавление патогенных *S. aureus* и *Clostridium difficile* у стационарных пациентов; профилактика инфекций мочевого пузыря [1].

Пробиотики, являясь препаратами на основе живых микроорганизмов, крайне сложны для изучения как с точки зрения их индивидуальных эффектов (большое количество свойств носит штаммоспецифический характер), так и с точки зрения накопления доказательств их реальной клинической эффективности (в связи с выраженной гетерогенностью человеческой популяции с точки зрения состояния иммунной системы, воздействия внешних факторов, состава микробиоценозов и др.) и проблем с изучением свойств микроорганизмов как таковых.

Мониторинг представлений врачей о современных пробиотиках, тактике пробиотической терапии и реальной практике применения пробиотических средств рассматривается как важный компонент формирования адекватной современному состоянию проблемы концепции пробиотической терапии и использования пробиотиков в профилактических целях.

Результаты одного из опросов специалистов в нескольких областях медицины (терапевты, гастроэнтерологи, педиатры и инфекционисты) опубликованы ранее [2].

В опросе приняли участие 836 респондентов из 124 городов России. Наибольшее число респондентов было из Москвы (110), Воронежа (53), Ярославля (53), Владивостока (51), Краснодара (45), Саратова (41), Тюмени (35), Санкт-Петербурга (32), Ростова-на-Дону (31), Нижнего Новгорода (30), Казани (29), Екатеринбурга (24), Иркутска (24), Челябинска (22). Анонимная анкета содержала 9 вопросов. Наряду с вопросами общего характера в анкеты были включены вопросы, позволяющие оценить представления врачей о пробиотиках как таковых и выяснить их отношение к пробиотикам на основе энтерококков.

Абсолютное большинство респондентов указали в качестве основной специальности «педиатр» (528, или 63,2%). Анализ ответов врачей из четырех регионов страны – Владивостока (26 специалистов), Екатеринбурга (Тюмени и Челябинска) (70), Казани (23) и Москвы (23) позволил выявить некоторые особенности.

Результаты исследования

Пробиотики в своей практике используют и отмечают клиническую эффективность такого лечения 73,41% респондентов. При этом доля врачей, пользующихся этими препаратами, колебалась от 53,85% (Владивосток) до 82,61% (Казань). Частота применения пробиотиков в Москве (78,26%) была близка к таковой в Екатеринбурге (72,9%). В Москве доля респондентов, практически не использующих пробиотики, была более чем в два раза выше по сравнению со средними значениями по стране – 4,34% против 1,54%. Чаще всего применяют эту группу препаратов в «определенных клинических ситуациях» во Владивостоке (30,77% респондентов) и Екатеринбурге (25,7%), существенно реже в Казани (17,39%) и реже всего – в Москве (8,69%).

Среди пробиотических микроорганизмов значимое место занимают энтерококки. На территории России зарегистрированы и успешно используются три препарата, содержащих

энтерококки – монокомпонентный «Ламинолакт», двухкомпонентный «Бифиформ» и трехкомпонентный «Линекс». Об энтерококках как пробиотиках знают и применяют их в своей практике 72,39% педиатров, принявших участие в опросе. Реже всего положительно об энтерококках отзывались педиатры из Владивостока (34,62%), а чаще всего – педиатры из Казани (82,6%). Доля активно использующих энтерококковые пробиотики в Екатеринбурге и Москве были сопоставимы – 67,14% и 69,57%. Знают об энтерококках, но не используют в своей практике из-за отсутствия достаточного опыта в среднем 19,31% респондентов. Существенно чаще такой ответ дали педиатры Владивостока (38,46%) и несколько реже – Москвы (26,09%) и Екатеринбурга (21,4%). Редко этот ответ выбирали специалисты Казани – 8,69%. Несмотря на наличие знаний об энтерококках не используют их в своей практике 19,23% педиатров Владивостока и 2,86% – в Екатеринбурге (в среднем по всем городам, принявшим участие в опросе, – 4,28%). Не доверяют пробиотикам-энтерококкам в среднем 3,09% специалистов: в Москве – 4,34%, Владивостоке – 3,85%, Екатеринбурге – 1,43%.

Какие свойства имеют энтерококки в составе пробиотиков? Предложены были три варианта ответа на этот вопрос: 1. Те же свойства, что и энтерококки из кишечника человека. 2. Большую безопасность для человека даже по сравнению с энтерококками из кишечника человека. 3. Свойства, потенциально опасные для пользующегося такими препаратами пациента. Как оказалось, вариант ответа № 1 и № 2 указывались с сопоставимой частотой – 49,41% и 46,67%. И лишь 2,35% педиатров считают, что эти микроорганизмы потенциально опасны, в том числе педиатры из Владивостока (7,69%). Лучше всего о безопасности энтерококков, входящих в состав пробиотиков, осведомлены респонденты в Казани – 69,6%, а в других городах существенно хуже – во Владивостоке – 42,31%, в Москве – 30,43%, хуже всего в Екатеринбурге – 22,9%. Приравнивают уровень безопасности пробиотических энтерококков и штаммов из кишечника человека 72,9% педиатров Екатеринбурга, 65,22% – Москвы, 23,08% – Владивостока, 13,04% – Казани.

Залогом успешного применения пробиотиков в составе комбинированной с антибиотиками терапии является определенная устойчивость штаммов к этим лекарственным средствам. Наибольшей устойчивостью к антибиотикам обладают энтерококки. Знают ли педиатры препараты, имеющие в своем составе энтерококки?

Четко представляют состав линекса 86,5% педиатров. Им известно, что в состав препарата входит один штамм бифидобактерий, один – лактобацилл и один штамм энтерококка. Но лишь около 30% из принявших участие в опросе смогли назвать вид микроорганизмов – *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecium*. Лучше всего с составом препарата знакомы врачи Казани (86,96%) и Москвы (82,61%), хуже – Владивостока (61,54%) и Екатеринбурга (41,14%).

Если одним из вариантов применения пробиотиков является одновременное их назначение вместе со средствами этиотропной терапии, то какую роль, по мнению респондентов, играет применение такой комбинации? Абсолютное большинство респондентов (87,57%) считает, что назначение линекса с первого дня антибиотикотерапии повышает безопасность лечения антибиотиком. Однако по 5,83% опрошенных специалистов считают, что совместное применение линекса и антибиотика снижает эффективность прежде всего линекса или не дает никаких преимуществ. Абсолютное большинство педиатров Казани (91,3%) и несколько реже Москвы (73,91%), а также все респонденты Екатеринбурга считают, что комбинация антибиотика и линекса эффективна. Но во Владивостоке та-

ких врачей было существенно меньше – всего 46,15%. Обращает внимание, что 30,77% педиатров Владивостока и 4,34% Москвы обеспокоены снижением эффективности линекса при выборе такой комбинации.

Практический интерес представляют не столько теоретические знания врачей, сколько реальная практика применения пробиотиков в различных клинических ситуациях. Более половины опрошенных педиатров (54,21%) назначают линекс с первого дня антибиотикотерапии. Реже всего такой вариант применения линекса используют во Владивостоке – 26,92%, а чаще всего – в Екатеринбурге и Казани – 65,7% и 65,2% соответственно. Однако более четверти респондентов (26,25%) применяют линекс только после завершения лечения антибиотиками или при возникновении симптомов дисбактериоза после лечения антибиотиками (13,6%). Чаще всего только при появлении признаков дисбактериоза назначают линекс во Владивостоке (38,46%) и реже всего – Казани (13,04%). Никогда не используют линекс при проведении антибиотикотерапии всего 2,29% от всех принявших участие в опросе. Больше всего таких специалистов было во Владивостоке (11,54%) и Москве (8,69%).

Обсуждение

Типичный и достаточно устаревший подход к проблеме дисбиотических нарушений в микробиоценозах человека и тактике применения пробиотиков отражает следующая точка зрения: «Общая идея применения пробиотиков сводится к искусственному заселению кишечника живыми недостающими представителями микрофлоры, которые смогут вытеснить болезнетворные штаммы микроорганизмов и восстановить нормальный микробиоценоз кишечника». [3]. Такой сельскохозяйственный «посевной-урожайный» подход не позволяет использовать весь потенциал пробиотической терапии, с одной стороны, и вводит врачей в заблуждение в отношении современной стратегии и тактики применения пробиотиков. В качестве критериев эффективности пробиотиков предлагаются количественные параметры роста в кишечном содержимом, в то время как в последние годы активно используются другие критерии: повышение эффективности терапии, снижение выраженности или уменьшение частоты побочных эффектов различных препаратов, модификация иммунного ответа и т.п.

Среди респондентов 16,96% специалистов указали, что назначают пробиотики в определенных клинических ситуациях. Однако ни один из врачей не указал, какие именно случаи он считает основанием для применения пробиотиков. Наибольший объем достоверной информации по применению пробиотиков накоплен в области заболеваний, так или иначе связанных с инфекционными агентами: диареи различного происхождения (острая диарея у взрослых, диарея у детей, диарея путешественников, антибиотик-ассоциированная диарея, CD-ассоциированные заболевания, нозокомиальные диареи), Нр-ассоциированная диспепсия или язва желудка, инфекции мочевыводящей системы, вагинит и бактериальный вагиноз. Помимо этих направлений эффективность пробиотиков изучается и при аллергических и онкологических заболеваниях, запорах, в стоматологии, воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника, нарушении обмена веществ (гиперхолестеринемия, гипергликемия) и ожирении и т.д.

Об энтерококках как пробиотиках знают и используют их в своей практике 72,39% опрошенных педиатров, а не используют их по разным причинам – 26,68% респондентов. Важным фактором, определяющим активность применения того или иного лекарственного препарата, является знание его свойств, безопасности прежде всего, и личный опыт его назначения.

Несмотря на частое применение энтерококковых препаратов в своей практике, лишь чуть больше половины педиатров (49,41%) знают, что пробиотические штаммы энтерококков являются более безопасными для человека даже по сравнению с энтерококками из кишечника человека. На основании многолетнего изучения клинических изолятов энтерококков и пробиотических штаммов энтерококков установлено, что вирулентность энтерококков обусловлена наличием в их геноме определенных генов, расположенных на островах патогенности большого размера. Эта часть генома содержит гены, кодирующие факторы вирулентности: цитолизин (cylA, cylM), фактор агрегации (agg), поверхностные белки (esp, asa1, efaA), сериновая протеиназа (sprE), феромон (fsgB), комплекс генов репарации ДНК, AgaC-подобный регулятор транскрипции, компоненты системы PTS, гидролаза желчной кислоты и др. Установлено, что клинические штаммы отличаются от штаммов-пробиотиков по характеру организации их генома. Отсутствие факторов вирулентности у пробиотических энтерококков [4], в том числе входящих в состав таких препаратов, как «Линекс» и «Ламинолакт» [5, 6, 7] было подтверждено неоднократно, в том числе и с применением современных методов молекулярно-генетических исследований.

Генетический анализ обоих штаммов энтерококков (из линекса и ламинолакта) показал также их сродство со структурой нового вида энтерококков – *Enterococcus lactis*, обнаруживаемых исключительно в молочнокислых продуктах [8]. Обнаруженный факт является косвенным подтверждением того, что энтерококки пищевых продуктов и пробиотиков происходят из штаммов, которые первоначально селекционировались из молочнокислых продуктов, причем, вполне вероятно, что их первоисточником являлся организм животных, не связанных с патологией человека.

Одной из часто используемых фармакологических групп являются антимикробные средства, негативные эффекты которых хорошо известны и, к сожалению, регистрируются повсеместно и достаточно часто. Одним из способов профилактики нежелательных лекарственных реакций на антимикробные препараты (антибиотики прежде всего) является применение пробиотиков. В результате проведенного исследования установлено, что 89,1% респондентов считают, что назначение линекса с первого дня антибиотикотерапии повышает безопасность лечения антибиотиком, но только 52,9% реально назначают линекс с первого дня антибиотикотерапии, в то время как более четверти респондентов по-прежнему применяют линекс только после завершения лечения антибиотиками.

Однако известно, что пробиотический штамм *Enterococcus faecium*, входящий в состав препарата линекс, обладает природной устойчивостью к таким препаратам, как линкомицин, канамицин, клиндамицин, амоксициллин (амоксициллин/клавуланат), флоксациллин, эритромицин, ампициллин, рифампицин и пенициллин. Бифидобактерии и лактобациллы обладают менее широким спектром устойчивости к антимикробным препаратам, но и эти микроорганизмы могут применяться в составе схем комплексной терапии. Так *L. acidophilus*, входящая в состав линекса, характеризуется видовой устойчивостью к гентамицину, канамицину, стрептомицину; низкой чувствительностью к бацитрацину, клиндамицину, амоксициллину/клавуланату [9]. Как правило, пробиотические штаммы лактобацилл устойчивы к двум и более антимикробным препаратам [10, 11]. В ряде исследований убедительно показано, что в условиях комбинированной терапии даже с применением не всасывающихся в кишечнике антибиотиков пробиотики сохраняют свои свойства и не утрачивают собственно «пробиотической активности» [12, 13].

Помимо знаний о чувствительности/устойчивости пробиотических бактерий к антибиотикам врач должен эффективно применять и свои знания о фармакокинетике и фармакодинамике антимикробных средств. В просвете кишечника, где и «работают» пробиотики, даже после перорального приема антибиотик находится лишь определенное время, и еще меньше время, в течение которого этот антибиотик будет создавать эффективную концентрацию для подавления жизнедеятельности кишечной микрофлоры. Учет этих и других особенностей применения антимикробных препаратов позволяет выбирать оптимальные сочетания антибиотик + пробиотик и схемы их применения.

Таким образом, основания для проведения комбинированной терапии антибиотиком и пробиотиком имеются. Помимо оснований есть и достаточная доказательная база, накопленная за несколько десятилетий. Так, по данным метаанализа, проведенного A.L. D'Souza и соавт. (2002) установлено, что число случаев диареи, вызванной антибиотиками, было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой у больных, получавших комбинированную терапию антибиотиком в сочетании с пробиотиком. При этом прием дрожжевых грибов снизил частоту возникновения диареи на 61% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,62, $p < 0,001$), а лактобацилл – на 66% (95% ДИ 0,19–0,61, $p < 0,01$) [14]. Метаанализ на основании результатов 31 исследования с общим числом пациентов более 3000 показал, что в 25 исследованиях пробиотики статистически достоверно уменьшали относительный риск возникновения антибиотик-ассоциированной диареи (относительный риск 0,43, 95% ДИ 0,31–0,58, $p < 0,001$) [12]. Наиболее эффективными оказались пробиотики на основе *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. plantarum* и смесь пробиотиков [15, 16].

Помимо зарубежных исследований опубликованы и результаты работ, выполненных в России. Так, в исследовании, проведенном на базе детской инфекционной больницы № 5 Москвы, была изучена эффективность поликомпонентного пробиотического препарата, содержащего штаммы *L. acidophilus*, *B. infantis* и *E. faecium* (препарат «Линекс», ЗАО Сандоз), в профилактике развития диареи на фоне антибактериальной терапии у детей. В исследовании приняли участие 48 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившихся на стационарном лечении и получавших антибиотики по поводу тяжелых и осложненных форм различных инфекций дыхательных путей. Пациенты методом рандомизации были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 24$) с первого дня антибактериальной терапии получала указанные выше пробиотики; 2-й группе ($n = 24$) назначалась только антибактериальная терапия. Развитие диареи (не менее трех эпизодов жидкого стула в течение дня либо более трех эпизодов нормального стула в сутки) на фоне приема антибиотиков достоверно реже наблюдалось в группе детей, получавших сопутствующие пробиотические микроорганизмы (16,7%), чем в группе сравнения (37,5%) ($p = 0,035$). Таким образом, включение пробиотиков в комплексную терапию тяжелых форм респираторных инфекций у детей, получающих антибактериальные препараты, является эффективным способом профилактики диареи на фоне антибактериальной терапии [17].

Итак, пробиотики применяют в своей повседневной деятельности 97,69% педиатров, Об энтерококках как пробиотиках знают и используют их в своей практике 72,39% опрошенных специалистов. Одной из причин осторожного отношения респондентов к энтерококкам как пробиотикам может быть незнание особенностей пробиотических штаммов. Так, почти половина опрошенных педиатров не видят различий между энтерококками-пробиотиками и натуральными энте-

Таблица. Результаты анкетирования педиатров по вопросам применения пробиотиков

Вопросы и варианты ответов	Всего (n = 528)	Москва (n = 23)	Владивосток (n = 26)	Казань (n = 23)	Екатеринбург (n = 70)
Используете ли вы пробиотики в своей практике (n/%)					
Да, так как они помогают достигать лучшего клинического эффекта	73,41%	18/78,26%	14/53,85%	19/82,61%	51/72,9%
Использую при определенных клинических ситуациях	16,96%	2/8,69%	8/30,77%	4/17,39%	18/25,7%
Использую редко	7,32%	2/8,69%	3/11,54%	0	0
Практически не использую из-за отсутствия заметного клинического эффекта	1,54%	1/4,34%	0	0	0
Линекс – это пробиотик, состоящий из... (n/%)					
... бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков	86,50%	19/82,61%	16/61,54%	20/86,96%	33/41,14%
... двух лактобактерий	7,36%	3/13,04%	4/15,38%	1/4,34%	2/2,86%
... бифидобактерий и энтерококков	5,32%	1/4,34%	4/15,38%	0	0
Как вы относитесь к энтерококкам как пробиотикам? (n/%)					
Я знаю такие препараты и использую в своей практике	72,39%	16/69,57%	9/34,62%	19/82,6%	47/67,14%
Я знаю о них, но не использую в своей практике, так как не имею достаточного опыта	19,31%	6/26,09%	10/38,46%	2/8,69%	15/21,4%
Я знаю об энтерококках, но их не использую	4,28%	0	5/19,23%	0	2/2,86%
Я не доверяю этим бактериям, так как ничего про них не знаю	3,09%	1/4,34%	1/3,85%	0	1/1,43%
Энтерококки в составе пробиотиков имеют... (n/%)					
... большую безопасность для человека даже по сравнению с энтерококками из кишечника человека	49,41%	7/30,43%	11/42,31%	16/69,6%	16/22,9%
... те же свойства, что и энтерококки из кишечника человека	46,67%	15/65,22%	6/23,08%	3/13,04%	51/72,9%
... свойства, потенциально опасные для пользующегося	2,35%	0	2/7,69%	0	0
Назначение линекса одновременно с антибиотиками... (n/%)					
... повышает безопасность лечения	87,57%	17/73,91%	12/46,15%	21/91,3%	70/100%
... не дает преимуществ по сравнению с лечением только антибиотиком	5,83%	2/8,69%	3/11,54%	0	0
... снижает эффективность линекса	5,83%	1/4,34%	8/30,77%	0	0
Назначаете ли Вы линекс при антибиотикотерапии? (n/%)					
Да, обычно с первого дня антибиотикотерапии	54,21%	12/52,17%	7/26,92%	15/65,2%	46/65,7%
Да, после антибиотикотерапии для профилактики дисбактериоза	26,25%	6/26,09%	10/38,46%	3/13,04%	16/22,9%
Назначаю только в случае возникновения симптомов дисбактериоза	13,6%	1/4,34%	4/15,38%	2/8,68%	1/1,43%
Никогда не назначаю	2,29%	2/8,69%	3/11,54%	0	0

прококками. Один из самых спорных и обсуждаемых вопросов применения пробиотиков – сочетанная терапия антибиотик + пробиотик – имеет достаточно аргументированное решение, заключающееся в положительной оценке перспектив таких комбинаций. Результаты клинических исследований демонстрируют эффективность совместного применения антибиотиков и пробиотиков для профилактики возникновения нежелательных лекарственных реакций, в первую очередь, со стороны ЖКТ. Это позволяет рекомендовать использование пробиотиков непосредственно с первого дня назначения антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Walker R., Buckley M. Probiotic microbes: the scientific basis. Report of an American Society for Microbiology colloquium. November 5–7, 2005. Baltimore, Maryland // American Society for Microbiology Website. Accessed on December 7, 2006.
2. Захаренко С.М. Представления врачей о современных пробиотиках // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13, № 7. – С. 60–65.
3. Афонина Е. Пробиотики // <http://subscribe.ru/archive/science.health.dermatoz/201008/20141316.html>.
4. Kayser F.H. Safety aspects of enterococci from the medical point of view // Int. J. Food Microbiol. – 2003. – Vol. 88, No. 2–3. – P. 255–262.

5. *Бондаренко В.М., Суворов А.Н.* Симбиотические энтерококки и проблема энтерококковой оппортунистической инфекции. – М., 2007. – 30 с.
6. *Вершинин А.Е., Колодziejева В.В., Ермоленко Е.И. и др.* Генетическая идентификация как метод определения патогенных и симбиотических штаммов энтерококков // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2008. – № 5. – С. 83–87.
7. *Botina S.G., Sukhodolets V.V.* Speciation in bacteria: comparison of the 16S rRNA gene for closely related Enterococcus species // Genetika. – 2006. – Vol. 42, No. 3. – P. 325–330.
8. *Симаненков В.И., Суворов А.Н., Захаренко С.М. и др.* Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотикам? // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 68–75.
9. *Matijašič B.B., Rogelj I.* Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex®. – University of Ljubljana, Biotechnical faculty, 2007.
10. *Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S. et al.* Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates // Clin. Infect Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. e36–44.
11. *Temmerman R., Pot B., Huys G. et al.* Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products // Int. J. Food Microbiol. – 2003. – Vol. 81. – P. 1–10.
12. *Maccaferri S., Brigidi P., Gibson G.R. et al.* Evaluation of the impact of a contemporary administration of the antibiotic rifaximin and the probiotic strain Bifidobacterium infantis BI07 on the intestinal microbiota // Int. J. of Probiotics and Prebiotics. – 2008. – Vol. 3, No. 3. – P. 171–190. – A3.
13. *Vitalia B., Turronia S., Serinab S. et al.* Molecular and phenotypic traits of in-vitro-selected mutants of Bifidobacterium resistant to rifaximin // Int. J. of Antimicrobial Agents. – 2008. – Vol. 31, No. 6. – P. 555–560.
14. *D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al.* Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. – 2002. – Vol. 324, No. 7350. – P. 1361.
15. *Lönnermark E., Friman V., Lappas G. et al.* Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics // J. Clin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 44, No. 2. – P. 106–112.
16. *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, No. 4. – P. 812–822.
17. *Горелов А.В., Усенко Д.В., Трефилова И.Ш.* Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 69–72.