

Возможности применения пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи

Д.В. Усенко

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Одним из нежелательных последствий применения антибактериальных препаратов, напрямую связанных с их антимикробной активностью, является нарушение состава и активности нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся снижением колонизационной резистентности, формированием резистентных штаммов сапрофитной микрофлоры больного. Симптомокомплекс, развившийся на фоне антибиотикотерапии, может варьировать от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита.

По данным эпидемиологических исследований, появление симптомов антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) как во время проведения антибактериальной терапии, так и в течение 2 месяцев после ее завершения отмечено у 5–62% пациентов в общей популяции населения [1–3]. Среди детей, получавших антибиотики широкого спектра действия, частота регистрации диареи также превышает 11%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [3–5]. Согласно общепринятому определению, ААД – это три или более развившихся на фоне применения антибактериальных средств эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней [6–8].

К факторам риска ААД относятся возраст пациента – младше 6 лет или старше 65 лет. Так, по данным анкетирования 16200 пациентов, получавших антибиотики, чаще всего ААД наблюдалась у новорожденных и детей до 5 лет (24%) [7]. Возможным объяснением данного факта является продолжающийся процесс становления микрофлоры ЖКТ и ее выраженная, в связи с этим, лабильность. Высокий риск формирования ААД в старшей возрастной группе сопряжен с 20–100-кратным увеличением частоты обнаружения токсин-продуцирующих штаммов *Clostridium difficile* в фекалиях, чем у молодых [9]. Большое значение имеет наличие предшествующей хронической гастроэнтерологической патологии, данных о ранее перенесенной ААД, а также тяжелых хронических заболеваниях и иммунодефиците. Значение внутриспитальных источников заражения возрастает при необходимости длительного пребывания больного в стационаре, а также проведения хирургических и эндоскопических манипуляций. Так, по данным M. Hickson с соавт., частота ААД в отделениях ортопедического профиля и в палатах ухода за пожилыми пациентами в трех лондонских больницах составила 34% [10].

Следующую группу факторов можно условно обозначить как «антибиотик-опосредованные», она включает использование препаратов с широким спектром действия, в частности клиндамицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов 2 и 3 поколения. Так, больные, лечившиеся ампициллином и амоксициллином/клавуланатом, страдали ААД в 5–10% и 10–25% случаев соответственно. По данным В.Т. Ивашкина и соавт., у 20–30% больных, получавших клиндамицин, наблюдалось развитие ААД. При этом способ введения антибиотиков не играет особой роли. Так, при пероральном приеме помимо влияния на кишечную микрофлору происходит местное воздействие их непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении антибиотики воздействуют на

микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Существенно повышается риск ААД при увеличении длительности антибактериальной терапии и проведении повторных ее курсов, комбинации нескольких препаратов, а также использовании антибиотиков, выводящихся с желчью.

В большинстве случаев (до 80%) диарея на фоне антибактериальной терапии имеет неинфекционную природу. И лишь в 15–20% случаев этиологическими факторами являются *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. и *Salmonella* [11–13].

Неинфекционная, или идиопатическая ААД является результатом влияния ряда антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. Например, стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта, вызванная мотилинподобным действием, наблюдается при использовании практически всех препаратов группы 14-членных макролидов. Послабляющее действие может быть обусловлено также наличием в препарате дополнительного компонента, например, клавулановой кислоты. Аналогичным действием обладают парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефоперазон и цефтриаксон), и пероральный цефалоспорин – цефиксим. Кроме того, некоторые антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклин) оказывают прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника. Иногда применение антибактериальных препаратов ведет к скрытой индукции мальабсорбции.

Еще одним из механизмов формирования диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков является нарушение состава нормальной микрофлоры кишечника. В частности установлено, что ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, в меньшей степени подавляя активность большинства микроорганизмов облигатной микрофлоры, способствует росту популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Подобным образом на микробиоценоз кишечника влияет и комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Пероральные цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен стимулируют рост *Enterobacteriaceae* в кишечнике, тогда как цефаклор и цефрадин практически не оказывают влияния на кишечную микрофлору, а применение цефиксима ведет к значительному снижению анаэробных микроорганизмов. Важно отметить, что большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*.

Нарушение метаболической активности облигатной микрофлоры, а также количественный ее дефицит сопровождается формированием различных нарушений пищеварения, в первую очередь – переваривания углеводов, что обуславливает развитие осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости [14]. Параллельно с этим снижается синтез нормальными представителями микрофлоры ЖКТ короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к уменьшению абсорбции жидкости и электролитов колоноцитами. Метаболическая концепция неинфекционной ААД, развившейся в 1–3-и сутки от начала лечения, по мнению В.А. Малова, может быть подтверждена

спонтанным купированием симптомов в течение двух дней после отмены антибиотиков.

ААД, возникшая в более поздние сроки, в большинстве случаев имеет под собой инфекционную природу и, по всей видимости, обусловлена колонизацией кишечника условно патогенными штаммами бактерий. Из инфекционных причинно-значимых агентов ААД наиболее серьезным и опасным является *Clostridium difficile*. По данным зарубежных авторов, диарея, обусловленная *Clostridium difficile*, составляет 30% всех антибиотик-ассоциированных диарей, 50–75% антибиотик-ассоциированных колитов [12–13]. Практически все случаи псевдомембранозного колита обусловлены данным микроорганизмом. Несмотря на относительно низкое носительство *C. difficile* в популяции здорового населения (не более 3%), частота обнаружения данного микроорганизма у пациентов, получающих антибиотики, возрастает до 20%. Как показали данные L. McFarlanda, это связано с экзогенным инфицированием пациентов, а не с активацией микроба при асимптоматическом носительстве бактерий [1]. Наиболее высокий показатель выявления клостридий данного вида регистрируется у новорожденных, хотя и протекает без клинической манифестации, что, по всей видимости, обусловлено отсутствием у них на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рецепторов к токсинам возбудителей. У 15–35% пациентов после первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной диареи наблюдаются рецидивы инфекции, которые связаны с длительным персистированием в кишечнике спор возбудителя или реинфекцией новым штаммом. Исследования последних лет показывают, что восприимчивость к этой инфекции в значительной мере определяется характером иммунного ответа макроорганизма на токсины, продуцируемые *C. difficile*.

На сегодняшний день установлено, что ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. При этом ключевым моментом запуска патогенного потенциала данного микроорганизма является нарушение состава эндогенной микрофлоры, сопровождающееся снижением колонизационной резистентности. Только в этих условиях *C. difficile* способна колонизировать слизистую оболочку толстой кишки. Токсины А и В, продуцируемые токсин-образующими штаммами клостридий, нарушают процессы всасывания воды, повреждают стенку кишки, вызывая воспаление, и, как следствие, возникает диарея, а также серьезные нарушения электролитного баланса. Примерно у половины больных с ААД заболевание прогрессирует, и развивается довольно тяжелое состояние, сопровождающееся глубоким повреждением кишечной стенки – псевдомембранозный колит (ПМК).

Причиной ААД, вероятно, могут быть и другие микробы. В частности, по данным Воусе J.М. с соавт., метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* могут вызывать, нозокомиальную ААД, что обусловлено их способностью продуцировать энтеротоксин [15].

Длительное время вызвала споры роль грибов рода *Candida* в развитии ААД. Данные ряда исследований, проведенных в последние годы, показали, что нет достаточного количества доказательств роли грибов рода *Candida* в развитии ААД у взрослых [16]. Было показано, что частота обнаружения грибов рода *Candida* в стуле и количество грибковых клеток у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей не отличаются от данных показателей у пациентов с симптомами диареи, которые не принимали антибиотики. Избыточный рост грибов у пациентов с диареей, которые не принимали антибактериальные препараты, встречался реже, чем у пациентов с ААД, однако частота выделения кандид была одинакова в обеих группах. Кроме того, было сделано предположение о том, что снижение числа энтеробактерий в стуле, вызванное приемом антибиотиков

и увеличением жидкого объема стула при диарее, приводит к увеличению числа грибов рода *Candida*. В качестве гипотезы было отмечено, что грибковые токсины и токсиноподобные вещества (аспартил протеиназа – Saps и фосфолипазы) могут быть ответственны за развитие ААД. Однако было обнаружено, что их содержание не отличается между исследуемыми группами пациентов. Кроме того, продукция фосфолипаз штаммами кандид, выделенных из стула пациентов с ААД, не отличалась от таковой в контрольной группе. В связи с этим можно сделать вывод, что основные факторы вирулентности грибов рода *Candida* – Saps и фосфолипазы – не связаны с развитием антибиотик-ассоциированной диареей у взрослых.

Высокая частота развития диарейного синдрома у пациентов, получающих антибиотики, обуславливает поиск методов профилактики ААД. Одним из перспективных направлений профилактики ААД является использование эубиотиков – пре- и пробиотиков. Т. Lyons и R. Fallon недаром назвали наше время «наступающей эпохой пробиотиков». Бурное развитие исследований по разработке новых пробиотиков и дальнейшему изучению их лечебно-профилактического действия дает основание утверждать, что в XXI веке пробиотики потеснят на рынке традиционные и небезопасные для организма препараты, особенно те из них, которые применяются с профилактической целью. Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивное влияние на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры.

К пробиотикам относят живые микроорганизмы, представители, в основном, облигатной микрофлоры человека, которые при попадании в желудочно-кишечный тракт человека в достаточном количестве сохраняют свою активность, жизнеспособность и оказывают положительное влияние на его здоровье. В качестве пробиотиков используются различные виды бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*), лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. gasseri*) и другие микроорганизмы (*Lactococcus cremoris*, *L. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces boulardi*).

Механизмы действия пробиотиков включают поддержание колонизационной резистентности, подавление роста патогенных и условно патогенных микроорганизмов, а также регуляцию иммунной системы ЖКТ [17–21].

Механизмы, обеспечивающие колонизационную устойчивость, включают формирование агрессивной среды за счет снижения pH в просвете кишки путем выработки короткоцепочечных жирных кислот, лактата, ацетата, перекисей; продукцию антибиотикоподобных веществ; конкуренцию за субстраты, питающие патогенные бактерии; недоступность для адгезии специфических мест связывания [22].

Современные исследования подтверждают, что потребление пробиотиков здоровыми людьми может улучшать функцию эпителия кишечника, повышая сопротивляемость инфекциям. Rusele van Embden J.G. с соавт. (1995) отметили повышение выработки муцина, вызванное воздействием пробиотика *Lactobacillus casei* и *L. casei* spp. *ramnosus* GG. Исследования *in vitro* обнаружили, что некоторые пробиотики продуцируют особые метаболиты, которые непосредственно меняют эпителиальную проницаемость и укрепляют целостность защитного барьера.

Одновременно микроорганизмы-пробиотики могут самостоятельно подавлять рост патогенных микроорганизмов. Например, в исследованиях *in vitro* показано, что штамм *Lactobacillus acidophilus* Lai вырабатывает соединение с антимикробной

активностью, снижающее жизнеспособность *Helicobacter pylori* [23]. Штамм *L. casei spp. rhamnosus* GG продуцирует дефенсины, ингибирующие рост ряда грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов [24]. Установлено, что штамм *Lactobacillus casei spp. rhamnosus* Lcr35 не только синтезирует вещества с антимикробной активностью, но и в экспериментах *in vitro* препятствует адгезии некоторых энтеропатогенных микроорганизмов к эпителиоцитам кишечника человека.

К другим микроорганизмам, менее часто используемым в качестве пробиотиков, относятся *Escherichia coli*, *Bacillus spp.* и *Saccharomyces spp.* В странах Центральной Европы изучалась эффективность применения культуры *E. coli* (штамм Nissle 1917) при лечении различных заболеваний кишечника. В экспериментах на свиньях было продемонстрировано, что одним из наиболее важных механизмов, обеспечивающих протективный эффект в отношении энтеропатогенов, является конкуренция за связывание с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности эпителия кишечника.

Saccharomyces spp. представляют собой дрожжевые грибы. Показано, что *Saccharomyces boulardii* синтезирует протеолитический фермент, который в экспериментах на крысах препятствует реализации эффектов токсина А, продуцируемого *Clostridium difficile* [26]. При этом антибактериальные препараты не обладают активностью в отношении дрожжевых грибов, что может быть преимуществом последних при создании пробиотиков, используемых для профилактики нарушений биоценоза кишечника, вызываемых антимикробными препаратами.

С каждым годом опыт применения пробиотиков в профилактике ААД пополняется новыми клиническими исследованиями, общее число которых уже превышает 520. Однако, большинство авторов, проводивших мета-анализ представленных результатов, отмечают значительные различия как по критериям включения/исключения, так и по типу и дозировке пробиотических препаратов. В качестве примера можно привести данные Johnston В. с соавт., которые, проанализировав 520 исследований, смогли отобрать лишь 6 (общее число участников 836) качественно спланированных и сопоставимых по большинству оцениваемых параметров, в первую очередь по проводимому лечению [27].

Наиболее изучена профилактическая эффективность *S. boulardii* и *L. casei spp. rhamnosus* GG (табл. 1). Их использо-

вание снижало риск ААД с 28,5% до 11,9% (ОР = 0,44, 95% доверительный интервал от 0,25 до 0,77) [28]. При этом было показано, что значимый профилактический эффект достигается при использовании пробиотиков в суточной дозировке более 5·10⁹ КОЕ (от 5,5·10⁹ до 40·10⁹ КОЕ в сутки).

В последние годы отмечен рост интереса к новой категории пробиотиков – пробиотическим продуктам. Большинство из этих продуктов производится промышленным методом с соблюдением всех требований высокотехнологичных производств и поступают в свободную розничную продажу. Проведенные клинические исследования подтвердили их эффективность в профилактике и лечении острых кишечных инфекций, синдрома раздраженного кишечника, эрадикации *H. pylori* [37–40].

В ряде исследований получены данные о высокой эффективности пробиотических продуктов в профилактике ААД. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании употребления ферментированного молочного продукта, содержащего пробиотические штаммы *L. acidophilus* C11285 и *L. casei*, частота ААД в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения – 15,9% vs. 35,6% (p = 0,05) [41].

Одно из первых исследований использования промышленно производимого и доступного широким массам населения пробиотического продукта для профилактики ААД было проведено в Англии в 2002–2005 г. [10]. В исследование были включены 135 пациентов (средний возраст 74 года), которые получали антибактериальную терапию во время пребывания в стационаре (ортопедический профиль и палаты ухода за пожилыми пациентами). Участники на протяжении всего курса лечения антибиотиками и в течение одной недели после его окончания ежедневно употребляли 200 г кисломолочного напитка Actimel, содержащего *Lactobacillus casei Imunitass*, *L. bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, либо плацебо-продукта (термизированный молочный коктейль).

Результаты исследования показали, что ААД возникла у 7 (12%) из 57 больных в группе, получавшей Actimel, по сравнению с 19 из 56 больных (34%) в группе, получавшей плацебо (p = 0,007). Абсолютное снижение риска составило 21,6% (с доверительным интервалом от 6,6% до 36,6%), а число пролеченных больных, необходимое для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода (NTT), оказалось равно 5 (ДИ от 3 до 15). В основ-

Таблица 1. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по изучению профилактического эффекта пробиотиков при диарее, ассоциированной с приемом антибиотиков

Штамм пробиотика	Число больных	Лечение	Процентная доля больных с диареей		Значение Р	Источник
			Активная терапия	Плацебо		
<i>Lactobacillus</i> GG	60	Кларитромицин и тинидазол	3	27	0,04	[29]
<i>Lactobacillus</i> GG	267	Антибактериальная терапия в стационаре	29	30	0,93	[30]
<i>Lactobacillus</i> GG	119	Антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей	5	16	0,05	[31]
<i>Lactobacillus</i> GG	188	Лечение детей с острыми инфекционными заболеваниями	8	26	0,05	[32]
<i>Lactobacillus</i> GG	85	Кларитромицин и тинидазол	5	30	0,018	[33]
<i>S. boulardii</i>	69	Антибактериальная терапия больных старше 65 лет, госпитализированных по неотложным показаниям	21	14	–	[34]
<i>S. boulardii</i>	193	Госпитализированные больные, получающие β-лактамовые антибиотики	7	15	0,02	[35]
<i>S. boulardii</i>	180	Антибактериальная терапия в стационаре	9	22	0,038	[36]

ной группе участников не было выявлено ни одного случая *C. difficile*-диареи. Напротив, в группе контроля такая диарея имела место у 9 из 53 больных (17%) ($p = 0,001$). Абсолютное снижение риска *C. difficile*-диареи составило 17% (ДИ от 7% до 27%), а НТТ оказалось равно 6 (ДИ от 4 до 14).

Результаты представленного исследования интересны с ряда позиций. Во-первых, как отмечалось, пожилой возраст является фактором риска развития ААД в связи с увеличением частоты обнаружения токсин-продуцирующих *C. difficile* в фекалиях. Во-вторых, данная категория населения более подвержена внутрибольничному инфицированию ввиду иммунокомпрометированности, что имеет большое значение при необходимости длительного стационарного лечения, в частности, в хирургических отделениях. Безусловно, важен также и экономический фактор: расчетные затраты на профилактику одного случая ААД в данном исследовании составили € 100, а для диареи, связанной с *C. difficile*, – € 120 (при использовании показателя НТТ = 5 для ААД и 6 для диареи, обусловленной *C. difficile*). Имеющиеся данные позволяют предположить, что дополнительные расходы на лечение одного больного диареей, связанной с *C. difficile*, составляют в среднем € 2738 в США и € 8000 в Великобритании [42, 43].

Заключение

К сожалению, в настоящее время нельзя отказаться от использования антибактериальных препаратов в клинической практике. Это обуславливает необходимость поиска эффективных мер профилактики их негативного влияния на микроэкологическую среду организма человека. Накопленные научные данные подтверждают эффективность использования пробиотиков в профилактике ААД. Дополнительный эффект в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи может дать применение пробиотических продуктов, доступных широким массам населения, что было наглядно продемонстрировано на примере использования Actimel у лиц пожилого возраста. Безусловно, дальнейшие исследования штамм-специфической эффективности пробиотиков в отношении отдельных групп антибактериальных препаратов, их безопасности, и, конечно, установление механизмов действия позволят разработать оптимальные схемы профилактики негативных последствий антибактериальной терапии, а следовательно, повысить комплаентность пациентов к проводимому лечению и снизить экономические затраты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *McFarland L.V.* Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea [review] // *Dig. Dis.* – 1998. – Vol. 16. – P. 292–307.
2. *Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al.* Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2001. – Vol. 47. – P. 43–50.
3. *LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. et al.* Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study // *Minerva Pediatr.* – 2003. – Vol. 55. – P. 447–452.
4. *Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al.* Incidence and risk factors for of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2003. – Vol. 37. – P. 22–26.
5. *Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S. et al.* Lack of relationship of *Clostridium difficile* to antibiotic-associated diarrhea in children // *Pediatr. Inf. Dis.* – 1983. – Vol. 2. – P. 364–366.
6. Малов В.А. Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника // *Врач.* – 2000. – № 10. – С. 16–19.

7. *Tankanow R.M., Ross M.B., Ertel I.J. et al.* A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea // *DICP.* – 1990. – Vol. 24. – P. 382–384.
8. *D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al.* Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 1361–1366.
9. *Thomas C., Stevenson M., Riley T.* Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2003. – Vol. 51. – P. 1339–1350.
10. *Hickson M., D'Souza A., Muthu N. et al.* Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – P. 80.
11. *Ayyagari A., Agarwal J., Garg A.* Antibiotic associated diarrhea: Infectious causes // *Indian Journal of Medical Microbiology.* – 2003. – Vol. 21, No. 1. – P. 6–11.
12. *Barlett J.G.* Antibiotic-associated diarrhea // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 334–339.
13. *Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J. et al.* Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 702–710.
14. *Bergogne A., Berezin D.* Treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea // *Int. J. Antim. Agents.* – 2000. – Vol. 16. – P. 521–526.
15. *Boyce J.M., Havill N.L.* Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, No. 8. – P. 1828–1834.
16. *Krause R., Reisinger E.C.* *Candida* and antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1–2.
17. *Fuller R.* Probiotics in man and animals // *J. Appl. Bacteriol.* – 1989. – Vol. 66. – P. 365–378.
18. Шендеров Б.А. Медико-физиологическое обоснование создания композиций синбиотиков для различных возрастных групп населения // Материалы научно-практической конференции «Новые пробиотические препараты в комплексной терапии больных с дисбактериозом кишечника». – М., 2003. – С. 6–8.
19. *Mercenier A., Pavan S., Pot B.* Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.*, 2003. – Vol. 9. – P. 175–91.
20. *Fuller R.* Probiotic foods. Current use and future developments // *Int. Food Ingrid.* – 1993. – Vol. 3. – P. 23–26.
21. *Lee Y.-K., Salminen S.* The coming of age of probiotics // *Trends Food Sci. Technol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 241–245.
22. *Fons M., Gomez A., Karjalainen T.* Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // *Microbial Ecol. Health Dis. Suppl.* – 2000. – Vol. 2. – P. 240–246.
23. *Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H. et al.* Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in human // *Digestion.* – 1999. – Vol. 60. – P. 203–209.
24. *Silva M., Jacobus N.V., Deneke C. et al.* Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – Vol. 31. – P. 1231–1233.
25. *Forestier C., De Champs C., Vatoux C. et al.* Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties // *Res. Microbiol.* – 2001. – Vol. 152. – P. 167–173.
26. *Castagliuolo I., Qiu B.S., Lament J.T. et al.* Saccharomyces boulardii protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 5225–5232.
27. *Johnston B., Supina A., Vohra S.* Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *CMAJ.* – 2006. August 15. – Vol. 175, No. 4. – P. 377–383.
28. *Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 149, No. 3. – P. 367–372.
29. *Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F. et al.* The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 163–169.

30. *Thomas M.R., Litin S.C., Osmon D.R. et al.* Lack of effect of Lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial // *Mayo Clin. Proc.* – 2001. – Vol. 76. – P. 883–889.
31. *Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al.* Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // *Pediatrics.* – 1999. – Vol. 104. – P. e64.
32. *Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al.* Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 135. – P. 564–568.
33. *Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al.* Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2744–2749.
34. *Lewis S.J., Potts L.F., Barry R.E.* The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhea in elderly patients // *J. Infect.* – 1998. – Vol. 36. – P. 171–174.
35. *McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al.* Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 439–448.
36. *Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P. et al.* Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 96. – P. 981–988.
37. *Pedone C.A., Arnaud C.C., Postaire E.R. et al.* Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea // *Int. J. Clin. Prac.* – 2000. – Vol. 54, No. 9. – P. 568–571.
38. Горелов А.В., Усенко Д.В., Мельникова Г.В. Актигель в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // *Вопросы современной педиатрии* – 2002. – № 4. – С. 78–80.
39. *Sykora J., Valeckova K., Amerova J. et al.* Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN 114-001 and the eradication of *H. pylori* in children // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39, No. 8. – P. 692–698.
40. *Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. et al.* Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* dn-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 475–486.
41. *Beausoleil M., Fortier N., Guénette S. et al.* Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Can. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 21, No. 11. – P. 732–736.
42. *Kyne L., Hamel M.B., Polavaram R. et al.* Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile* // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 346–353.
43. *Wilcox M.H., Cumiffe J.G., Trundle C. et al.* Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection // *J. Hosp. Infect.* – 1996. – Vol. 34. – P. 23–30.