

Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., А.В. ГОРЕЛОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, С.Б. КРУТИХИНА²

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ:

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) является частым и достаточно опасным осложнением антибактериальной терапии. Лечение ААД связано с определенными трудностями и не исключает рецидивы, а больные представляют эпидемиологическую опасность в условиях стационара. В статье показана этиология и патогенез ААД, основные направления диагностики и лечения. Эффективным средством профилактики ААД является применение современных пробиотических препаратов на фоне антибактериальной терапии. Показано, что одним из наиболее эффективных препаратов для лечения и профилактики таких состояний является Линекс® Форте.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, профилактика, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Линекс® Форте.

E.V. KANNER¹, PhD in medicine, A.V. GORELOV^{1,2}, MD, Prof., S.B. KRUTIKHINA²

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN: A CURRENT VIEW OF THE PROBLEM

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a common and quite dangerous complication of antibiotic therapy. AAD treatment is associated with certain challenges; the disease can be recurrent, while hospitalized patients can pose an epidemiological risk. The article tells about the etiology and pathogenesis of AAD, the main approaches in the diagnosis and treatment. The use of modern probiotic drugs against a background of antibacterial therapy seems effective in preventing AAD. The article demonstrates that Linex® Forte is one of the most efficient drugs for the treatment and prevention of the disease.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, prevention, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Linex® Forte.

На протяжении всей истории человечества именно инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей. Опустошительные эпидемии и пандемии инфекционных болезней имели место во все периоды истории человечества. Число их жертв порой значительно превышало потери во время военных действий. Страх, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней, заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий по предотвращению распространения эпидемий. Окончательно идея борьбы с инфекциями приобрела научную основу благодаря работам Р. Коха и Л. Пастера. С этого времени стала возможной разработка научно обоснованных принципов контроля за многими инфекционными болезнями и управления ими.

Величайшей вехой на пути борьбы человечества с инфекционными болезнями явилось открытие и внедрение в клиническую практику антимикробных препаратов [1]. «Когда я проснулся на рассвете 28 сентября 1928 года, я, конечно, не планировал революцию в медицине своим открытием первого в мире антибиотика или бактерицида» – эту запись в дневнике сделал Александр Флеминг, человек, который изобрел пенициллин. Нет

никаких сомнений, что открытие антибиотиков было величайшим благом для человечества, спасением миллионов людей. Благодаря высокой эффективности лечения инфекционных болезней антибиотики (антимикробные препараты) первоначально даже называли чудо-препаратами. Однако понадобилось несколько десятилетий, чтобы лишний раз убедиться в том, что чудес не бывает. К сожалению, ни один препарат не может воздействовать на организм только положительно. Какими бы эффективными ни были лекарственные средства, всегда имеется и обратная сторона их воздействия как на макроорганизм, так и на микрофлору, в т. ч. обитающую в кишечнике. Оценке лекарственных нежелательных реакций длительное время не уделялось должного внимания, так как положительные результаты их применения значительно превышали все их недостатки. В настоящее время можно говорить не просто о нежелательных реакциях и побочных эффектах, а о глобальных тенденциях, требующих принятия решения, и наряду с очевидными успехами эры антибиотикотерапии стала открываться и «обратная сторона медали»: лекарственная аллергия, токсические осложнения, антибиотикорезистентность, суперинфекции и, наконец, патологические сдвиги в нормальной микроэкологии человеческого организма.

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) является одним из наиболее частых и достаточно опасных ослож-

нений антибактериальной терапии. Крайнее и наиболее тяжелое проявление последней – это псевдомембранозный колит (ПМК). В зарубежной литературе в качестве синонимов ААД также используются термины «нозокомиальный колит», «антибиотикоассоциированный колит» [2].

ААД – это комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков [3]. Согласно общепринятому определению, ААД – это как минимум три и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Частота развития ААД у пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия предрасполагающих факторов может варьировать от 3 до 29% [4]. По данным отдельных авторов, частота встречаемости ААД в клинической практике, даже по самым скромным подсчетам, достигает 37%. Заниженные показатели распространенности ААД в общей популяции объясняются толерантным отношением врачей и пациентов к этому феномену, особенно в случае диареи легкой или средней степени тяжести [5]. В детской популяции распространенность ААД варьирует в более широких пределах от 6,2 до 80% (табл.) [6–14]. Такой разброс показателей обусловлен гетерогенными критериями постановки диагноза, используемыми в различных исследованиях, а также неоднородными возрастными группами [15]. Доказано также, что ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [16, 17].

Следует отметить, что у здоровых детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, частота стула может быть от 6 раз в неделю до 10 раз в сутки, кал при этом может быть мягким, кашицеобразным или водянистым и содержать некоторое количество видимой слизи. По-видимому, любое изменение характера стула (разжижение, появление большего количества слизи) и увеличение частоты дефекации у новорожденного по сравнению с привычным характером испражнений для данного ребенка могут быть расценены как диарея [18].

Факторами риска развития ААД являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие более одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитное состояние [3, 19, 20].

Следует отметить, что частота ААД повсеместно растет. Клинические ее проявления становятся более тяжелыми. Тревожной тенденцией формирования заболеваемости ААД стали периодические эпидемические вспышки ААД в больничных стационарах, которые наблюдали в Канаде и Швейцарии, с особо тяжелым течением диареи и высокой летальностью [21, 22]. Широкое применение антибактериальных препаратов в стационарах различного профиля придает данной

проблеме общеклиническое значение. Как показывают многочисленные клинические наблюдения, не только спорадические, но и групповые случаи ААД могут регистрироваться в терапевтических, хирургических, гериатрических, урологических и других стационарах. В нашей стране данной проблеме пока уделяется недостаточное внимание, что отнюдь не свидетельствует об отсутствии больных с ААД [23, 24]. Недостаточная же информированность врачей о данной проблеме приводит к тому, что диспепсию у пациентов, получающих антибактериальную терапию, чаще всего объясняют «дисбактериозом кишечника», который может служить лишь фоном для колонизации кишечника потенциально патогенной микрофлорой.

По наблюдениям ряда авторов [25–27], существует зависимость частоты развития ААД от вида применяемого антибиотика. Чаще всего диарея возникает на фоне назначения клиндамицина и линкомицина (20–30%), второе место принадлежит амоксицилину/клавулановой кислоте (10–25%). Отдельную позицию занял цефиксим (15–20%). Применение ампициллина приводит к развитию ААД в 5–10% случаев. На пятом месте (2–5%) другие цефалоспорины и макролиды (эритромицин, кларитромицин). Реже всего диарею вызывают фторхинолоны, а также триметоприм-сульфаметоксазол (1–2%).

Наиболее частой причиной ААД является грамположительная бактерия *Clostridium difficile* [28, 29]. *Clostridium*-ассоциированная диарея составляет от 20 до 45% всех случаев ААД [29, 30]. В подавляющем же большинстве случаев причиной ААД является избыточный рост других микроорганизмов (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*). Такая диарея носит название «идиопатической» [25, 26, 31–33].

I. Hall и E. O'Toole впервые выявили *C. difficile* в кишечном содержимом людей в 1935 г. при исследовании микрофлоры новорожденных, однако этиологическая роль этих микроорганизмов в развитии ААД, и в первую очередь ПМК, установлена только в 70-х годах прошлого века [35]. *Clostridium difficile* – это грамположительные, спорообразующие, облигатно-анаэробные бактерии. Они

Таблица. Распространенность ААД в практике врача-педиатра

Автор	Страна	Распространенность ААД	Возрастная группа
D. Mitchell и соавт. (1996 г.)	США	22/76 (28,9%)	12–47 мес.
J. Vanderhoof и соавт. (1999 г.)	США	25/95 (26%)	6 мес. – 10 лет
T. Arvola и соавт. (1999 г.)	Финляндия	9/58 (16%)	2 нед. – 12,8 года
P. Jirapinyo и соавт. (2002 г.)	Таиланд	8/10 (80%)	1–36 мес.
D. Turke и соавт. (2003 г.)	США	71/650 (11%)	1 мес. – 15,4 года
H. Sekhi и соавт. (2003 г.)	Япония	16/27 (59%)	-
M. Kotowska и соавт. (2005 г.)	Польша	22/127 (17,3%)	5 мес. – 15 лет
A. Damrongmanee и соавт. (2007 г.)	Таиланд	14/225 (6,2)	3 мес. – 14,5 года
M. Ruszczynski и соавт. (2008 г.)	Польша	20/120 (17%)	3 мес. – 14 лет

могут существовать в виде вегетирующих форм и спор. Последние устойчивы к нагреванию и способны к длительному, до 22 нед., существованию во внешней среде. Оптимальная температура роста вегетативных форм составляет от 30 до 37 °С. Основной путь передачи – фекально-оральный. Возбудитель может передаваться от больных, которые являются резервуаром инфекции, от посетителей и других пациентов, являющихся бессимптомными носителями патогенного агента. Заражение может произойти также через загрязненные руки, перчатки, одежду обслуживающего медицинского персонала, поверхность мебели, пола, стен и подоконников в помещениях медицинского учреждения. Для предотвращения подобного пути передачи инфекции предусмотрены «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» [36]. Возбудитель чувствителен к хлоргексидину, но не поддается влиянию антисептиков, содержащих алкоголь. Вегетирующие формы *C. difficile* погибают под воздействием желудочного сока только при очень низких значениях pH – от 1 до 3,5 и выживают при pH 4 и более [37]. При этом стоит подчеркнуть, что споры при низких значениях pH не гибнут [38]. *C. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре. Их роль в процессе метаболизма важна [39, 40]. Однако *C. difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители псевдомембранозного колита.

Факторы вирулентности *C. difficile*:

1. Токсин А (энтеротоксин) – биологический эффект связан со способностью к хемотаксису, индукцией геморрагического некроза, образованием цитокинов с последующей гиперсекрецией жидкости.
2. Токсин В (цитотоксин) – индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета.
3. Фактор адгезии – опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки.

4. Гиалуронидаза – вызывает расщепление гиалуроновой кислоты.
5. Споробразование – способ выживания в больничных условиях в течение нескольких месяцев [41, 42].

Установлено, что патогенное действие *C. difficile* обусловлено выработкой этими микроорганизмами следующих токсинов – энтеротоксина А и цитотоксина В. Оба токсина представляют собой белки с высокой молекулярной массой, способные связываться со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки и проникать через клеточные мембраны, что вызывает значительное экссудативное воспаление слизистой оболочки и лизис клеток – клинически это проявляется водянистой диареей.

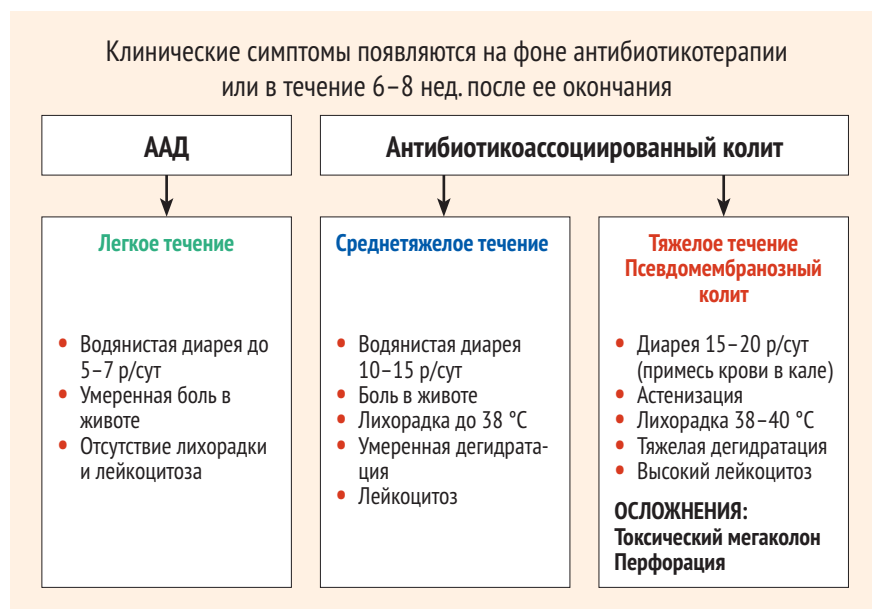
У здоровых детей первого года жизни в 30–90% случаев в кале обнаруживается *C. difficile*. Однако даже на фоне приема антибиотиков у данной группы детей редко развивается ПМК. Это обусловлено отсутствием на слизистой желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни рецепторов к токсинам *C. difficile*.

Патогенетические механизмы развития идиопатической ААД (ИААД) остаются недостаточно изученными. Наиболее вероятным из них считается нарушение состава кишечной микрофлоры, в результате чего развивается чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки и стимулирующих секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея) [25, 27, 32, 43]. Диарея может развиваться также из-за стимуляции двигательной активности кишечника собственным антибактериальным препаратом (например, клавулановой кислотой) – гиперкинетическая диарея. В других случаях она возникает вследствие неполного всасывания некоторых антибиотиков из просвета кишечника (цефоперазон и цефиксим) – гиперосмолярная диарея.

Развернутая клиническая картина ААД обычно проявляется в период с 4-го по 10-й день после начала приема антибиотиков. Ранними симптомами являются: чувство

абдоминального дискомфорта или боли, возможны тенезмы, вздутие живота. Частый водянистый стул – основной признак ААД. В случае легкого течения она протекает без повреждения слизистой оболочки кишечника и видимого воспаления при эндоскопическом исследовании (*рис.*). Достаточно характерны водянистая диарея с частотой стула до 10 раз в сутки, умеренная боль в животе, отсутствие лихорадки, лейкоцитоза, мальабсорбции. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. При ААД среднетяжелого течения: частота стула 10–15 раз в сутки, наблюдаются боль в животе, лихорадка до 38 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови [26, 31, 42]. При легкой и средней степени тяжести болезни специального лечения, как правило, не требуется,

Рисунок. Клинические формы ААД



достаточно прекратить применение антибиотиков и симптомы купируются сами по себе в течение нескольких дней.

Профилактика и лечение ААД в настоящее время включают прекращение антибиотикотерапии, если это возможно, или замену антибиотика менее «агрессивным» по отношению к кишечной микрофлоре. Важнейшим элементом терапии является назначение препаратов, содержащих пробиотики, живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав кишечной микрофлоры. Третьим компонентом терапии могут быть энтеросорбенты.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности различных препаратов класса пробиотиков, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника.

Данные различных публикаций несколько варьируют, однако большая часть разнообразных исследований указывает, что наиболее высоким лечебно-профилактическим потенциалом обладают определенные виды лактобацилл, бифидобактерий, энтерококков, а также лечебные дрожжи – сахаромицеты.

В проведенных зарубежных исследованиях отмечается высокий уровень безопасности данных комплексных пробиотиков [44–46].

Поскольку в качестве пробиотиков используют множество различных видов микробов, необходимо точное выяснение безопасности каждого конкретного штамма, а также безопасной дозы и длительности его применения, возможности передачи генов устойчивости к антибиотикам другим членам микробного сообщества макроорганизма, генетической стабильности пробиотика и ее продолжительности. Необходимо учитывать иммунологические эффекты данных препаратов, особенно у детей, у которых иммунная система еще находится в стадии формирования [47].

Пробиотики могут использоваться при ААД в виде пищевых пробиотических продуктов (в первую очередь кисломолочных), лекарственных препаратов или биологически активных добавок. Пробиотики могут представлять собой монокультуру живых микроорганизмов (бифидумбактерин, лактобактерин и др.), комплекс живых микроорганизмов разных видов – симбиотиков, а также содержать помимо бактерий вещества, стимулирующие их колонизирующую способность и размножение [48].

На сегодняшний день *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* является наиболее изученным и доказавшим свою эффективность и безопасность (статус GRAS) пробиотическим штаммом из бифидобактерий. Он одобрен к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а также Датским агентством медицинских препаратов как натуральный продукт [49].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с использованием штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, продемонстрировали его безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность у детей с периода новорожденности. Хорошая способность к адгезии к слизистой оболочке кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)*. Этот штамм устойчив к дей-

ствию агрессивных сред организма человека – соляной кислоты и желчи за счет синтеза рН-зависимой АТФ-азы, регулирующей кислотно-основной баланс внутри бактерии [50], и наличия гидролазы солей желчных кислот, позволяющей бактерии сохранять активность в присутствии желчи [51]. В ходе многочисленных исследований было подтверждено, что на фоне применения *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)* в кишечнике младенцев увеличивается количество бифидобактерий. Наряду с положительными сдвигами в составе микробиоценоза, штамм способствует снижению рН кала и повышению содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Это указывает на то, что *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)* не только сохраняет свою жизнеспособность при прохождении верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и принимает активное участие в процессах метаболизма [52].

Кроме того, при использовании *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)* у младенцев и детей раннего возраста были отмечены благоприятные клинические эффекты, связанные с активацией местного иммунитета ЖКТ [53].

Выраженный положительный эффект *Bifidobacterium lactis* был подтвержден в отношении снижения частоты возникновения и продолжительности инфекционной и ААД у младенцев и детей раннего возраста [54].

Одним из современных пробиотических препаратов, каждая капсула которого содержит комбинацию лиофилизированных бактерий *L. acidophilus (LA-5)* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)*, которые потенцируют действие друг друга и значимо повышают колонизационную резистентность, является **Линекс® Форте**

Линекс® Форте может быть назначен как с целью защиты микрофлоры кишечника от негативного влияния антибиотиков и профилактики ААД, так и для коррекции микробиоценоза и лечения ААД. Микробные компоненты Линекс® Форте не только оказывают эубиотическое действие, но и выполняют все функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов В1, В2, В3, В6, В12, Н (биотина); РР, фолиевой кислоты, витаминов К и Е, аскорбиновой кислоты. Снижая рН кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D.

Для профилактики ААД прием препарата нужно начинать с первого дня приема антибиотиков по 1 капсуле 1 раз в день независимо от возраста пациента. Для лечения ААД препарат назначают в следующих дозах: детям с рождения до 2 лет – по 1 капсуле 1 раз в день, детям от 2 до 12 лет – по 1 капсуле 1–2 раза в день, детям старше 12 лет и взрослым – по 1 капсуле 2–3 раза в день в зависимости от выраженности симптомов.

Линекс для детей® капли содержит высокую концентрацию *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)* в суточной дозе 1×10^9 КОЕ. Данная форма наиболее удобна для детей с рождения, учитывая малый объем для приема и жидкую форму. Также стоит отметить, что в его состав не входят лактоза, пальмовое масло, глютен. Бактерии, входящие в состав, проходят лиофилизацию, благодаря чему препарат надежно сохраняет свои полезные свойства и не требует хранения в холодильнике

даже после вскрытия флакона. Линекс для детей® капли удобен в применении: 6 капель 1 раз в день.

Важно отметить, что штаммы бактерий, входящие в состав и Линекс® Форте, и Линекс для детей® капли, идентифицированы по фено- и генотипу, другими словами, имеют свой «паспорт» штамма, что говорит в пользу их высокого качества и возможности обеспечения заявленного эффекта.

ААД – сложная проблема как для врача, так и для пациента. Поэтому для профилактики ААД особенно важно

проведение четкого и взвешенного выбора антибактериальных препаратов, назначение их по строгим показаниям с учетом всех факторов риска конкретно у каждого пациента. При ведении данных пациентов врачам-педиатрам следует учесть, что применение антибиотиков приводит к выраженным глубоким нарушениям микробиоты кишечника у детей, что требует использования пробиотических препаратов с изученным штаммовым составом в достаточной терапевтической дозе продолжительным (до 2–3 нед. после окончания терапии) курсом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Навашин С.М. Введение. *РМЖ*, 1997, 5(21): 1364.
2. Shulpekova Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea. *Rus med zhurn*, 2007, 15(6): 1-6.
3. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *РМЖ*, 2004, 12: 3: 148-151.
4. McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993, 22: 563-77.
5. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(1): 102-108.
6. Mitchell DK, Van R, Mason EH et al. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15(6): 514-9.
7. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*, 1999, 135(5): 564-8.
8. 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, 104(5): e64.
9. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85(Suppl. 2): S739-42.
10. Turke D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37: 22-6.
11. Sekhi H, Shiohara M, Matsumura T et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int*, 2003, 45: 86-90.
12. 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, 21: 583-90.
13. Damrongmanee A, Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90: 513-17.
14. Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 154-61.
15. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian J Pediatr*, 2009, 46(6): 491-6.
16. Болезни кишечника у детей. Под общ. ред. А.М. Запруднова. М.: Анахарсис, 2009: 280.
17. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2011: 736.
18. Аряев Н.Л., Кожевин Р.В. Эффективность и безопасность препарата Лактовит Форте для профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи у новорожденных детей. *Новости медицины и фармации*, 2011, 13-14.
19. Turck D, Bernet J-P, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(1): 22-6.
20. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(1): 43-50.
21. Иванько О.Г. Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Современная педиатрия*, 2014, 2(58): 101-106.
22. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 1554-1580.
23. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2002, 4(1): 12-6.
24. Малов В.А., Пак С.Г., Несвижский Ю.В., Кондратьева Т.В. Диагностика антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Материалы VI Российско-итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». 2000, Санкт-Петербург, Россия. С. 156.
25. Дуда А.К., Окружных Н.В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. *Семейная медицина*, 2012, 5: 116-22.
26. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. *Сибирский медицинский журнал*, 2009, 2: 122-4.
27. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. *РМЖ*, 2007, 15(6): 1-6.
28. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Бируков О.М., Пикунов Д.Ю. Псевдомембранозный колит с вовлечением червеобразного отростка и тонкой кишки, осложнившийся токсической дилатацией (Клиническое наблюдение). *Колопроктология*, 2010, 2(32): 50-4.
29. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит. *Хирургия*, 2009, 4: 55-60.
30. Polage CR, Chin DL, Leslie JL, Tang J, Cohen SH, Solnick JV. Outcomes in patients tested for *Clostridium difficile* toxins. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74: 36973.
31. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Послеоперационные инфекционные осложнения: Практическое руководство. М.: Практическая медицина, 2013. 422 с.
32. Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Головенко О.В. Псевдомембранозный колит. *Колопроктология*, 2010, 2(32): 55-60.
33. Секачева М.И. Антибиотикоассоциированная диарея. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2007, 2: 39-42.
34. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(Suppl. 1): 19-31.
35. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранозный колит. *Лечащий врач*, 1999, 2-3.
36. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. САНПИН 2.1.3.2630-10. Утверждены Постановлением Главного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. №58.
37. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 2883-7.
38. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению. *Фарматека*, 2007, 13: 89-93.
39. Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. 2009, Т. 3: 64-82.
40. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. М., 1998. 704 с.
41. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 236 с.
42. George WL. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. *Rev Infect Dis*, 1984, 6(Suppl. 1): 208-13.
43. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 702-10.
44. McFarland LV. 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.
45. D'Souza A, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *BMI*, 2002, 324(8): 1361.
46. Johnston BC, Supina AL, Ospina M et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2: CD004827.
47. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 2010, 1(3): 164-185.
48. Ahuja MC, Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J Indian Med Assoc*, 2002, 100: 334-335.
49. Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*, 2015, 9.
50. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H⁺-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol*, 2004 May 15, 93(1): 109-13.
51. Garrigues C, Stuer-Lauridsen B, Johansen E. Characterisation of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and other probiotic bacteria using genomics, transcriptomics and proteomics. *Aust J Dairy Technol*, 2005, 60: 84-92.
52. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21(2): 177-181.
53. Holscher HD, Czerkies IA, Cekola P et al. Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(1 Suppl): 106S-117S.
54. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(5): 288-292.