ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИНЕКС® ФОРТЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРИ СИСТЕМНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

В статье приводятся данные о распространенности и этиопатогенезе антибиотик-ассоциированной диареи, также описаны основные возбудители с акцентом на *Clostridium difficile*. Приводятся методы лечения заболевания. Основная часть статьи представлена обзором научных работ по применению пробиотиков как для профилактики, так и для лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Представлено оригинальное авторское исследование по заявленной тематике с пробиотическим комплексом Линекс® Форте.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики, Линекс® Форте.

E.Y. PLOTNIKOVA, MD, Prof., Y.V. ZAKHAROVA, PhD in medicine, T.Y. GRACHEVA, MD, Prof
 Kemerovo State Medical University, Russia's Ministry of Health
 THE CLINICAL POTENTIAL OF LINEX FORTE® IN SYSTEMIC ANTIBIOTIC THERAPY

The article tells about the prevalence and etiopathogenesis of antibiotic-associated diarrhea and the main pathogens focusing on *Clostridium difficile*. The methods of treatment of the disease are described. The article is largely an overview of research reports on the use of probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. In accordance with the declared topic, the author's original study of the probiotic complex Linex® Forte is presented.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics, Linex® Forte.

Согласно критериям ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это 3 и более эпизода неоформленного или водянистого стула в течение 2 или более дней подряд, связанных с приемом антибактериальных препаратов. ААД развивается у 5–35% пациентов на фоне лечения антибиотиками или в течение 8 нед. после их отмены [1, 2]. В отдельных клиниках частота ААД повышается до 62% [3]. В детской популяции уровень ААД колеблется от 11 до 40% [4]. При развитии ААД увеличивается длительность госпитализации пациентов, повышается риск развития осложнений и других нозокомиальных инфекций [5, 6], при этом стоимость лечения может возрастать в 4 раза [7].

Применение использования двух и более антибиотиков широкого спектра действия отмечалось в 58% случаев лечения антибиотиками до 2004 г., согласно исследованию ВОЗ. Этот показатель превзошел рекомендуемый уровень (30%) в значительной степени. Кроме того, почти каждый хирургический пациент получает антибиотики, а этот коэффициент совместного использования достигает 97% [8].

Наиболее часто ААД регистрируется у пациентов, длительно находящихся в стационаре, особенно в палатах интенсивной терапии, у лиц пожилого возраста, при использовании антибиотиков широкого спектра действия [9].

Также частота ААД возрастает при иммунодефицитных состояниях, зондовом кормлении, хирургических вмешательствах, приеме антисекреторных препаратов. Практически любой антибактериальный препарат может вызвать

ААД, но чаще она развивается при приеме клндамицина (20–30%), амоксициллина/клавуланата (10–25%), цефалоспоринов 2–3-го поколения (9–25,8%), эритромицина (11–16%), кларитромицина и ампициллина (5–10%) [11].

Диарея, которая возникает после применения антибиотиков, может иметь несколько механизмов развития [11]:

- аллергические, токсические и другие фармакологические побочные эффекты антибиотиков,
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике,
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры [12].

Факторы риска возникновения ААД [13]:

- группа антибиотика, путь его выведения (чаще препараты, выводящиеся желчью, – цефтриаксон), длительность лечения, повторные курсы, комбинированная терапия,
- возраст больных (у пациентов в возрасте до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *Clostridium difficile* увеличивается),
- длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *Clostridium difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции,
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология),
- проводимые медицинские манипуляции (инвазивные процедуры),
- энтеральное питание,

- прием лекарств, снижающих кислотность желудка,
- желудочно-кишечная хирургия (операции на желудке и кишечнике),
- желудочно-кишечные заболевания, такие как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит,
- беременность,
- химиотерапия,
- трансплантация костного мозга.

ААД обычно развивается в результате нарушения состава интестинальной микрофлоры. Одна из функций микрофлоры кишечника – создание защитного барьера, который препятствует колонизации тонкой кишки патогенными микроорганизмами [9]. Без этого защитного барьера пациенты становятся восприимчивыми к оппортунистическим патогенным микроорганизмам.

Микроорганизмы, вызывающие ААД, – *Clostridium difficile* (CD-ААД), *Clostridium perfringens* [14, 15], *Staphylococcus aureus* [16], *Klebsiella oxytoca* [17], *Salmonella spp.*, *Salmonella Typhimurium* [18], *Pseudomonas aeruginosa* [19], *Candida spp.* [20].

Диарея, связанная с *Cl. difficile*, составляет 10–25% всех случаев ААД. Ее проявления варьируются от изнурительной диареи до токсического мегаколона, требующего хирургического вмешательства, до смерти [21]. Метаанализ 22 клинических исследований выявил у детей, подвергшихся воздействию антибиотиков, частоту возникновения CD-ААД, которая колебалась от 4,3 до 80%, со средней частотой 22% [22]. Обзор шести рандомизированных исследований показал частоту CD-ААД у пожилых пациентов (≥ 65 лет), которая колебалась от 10 до 37% [23]. Однако *Cl. difficile* выделяется у 50–75% пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом и почти у 100% пациентов с псевдомембранозным колитом. *Cl. difficile* производит токсины, в т. ч. энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В). Патогенность токсина типа А обсуждается, вред токсина В при CD-ААД хорошо изучен. Некоторые штаммы *Cl. difficile* (например, RT-027) обладают высокой вирулентностью. Генетические особенности этого штамма обуславливают увеличение выработки токсина А и токсина В более чем в 16 и 23 раза соответственно, по сравнению с другими штаммами. Эта повышенная патогенность актуальна для большинства вспышек CD-ААД в Европе и Северной Америке [24]. По данным ряда исследований, проведенных в начале 2000-х гг., заболеваемость и тяжесть *Cl. difficile* инфекции резко возросли в Северной Америке и Европе [25–27]. Другое исследование показало, что *Cl. difficile* был наиболее часто обнаруживаемым диспепсическим патогеном в Западной Австралии [28]. *Cl. difficile* RT-027 был определен в качестве основного штамма, ответственного за вспышки CD-ААД во многих странах [29–32]. Кроме того, не только частота, но и тяжесть нозокомиальной и внебольничной CD-ААД растет во всем мире [33]. Исследование, опубликованное в *The New England medical Journal* в 2014 г., показало, что *Cl. difficile* стал наиболее частым возбудителем (12,1%) среди общего числа возбудителей госпитальных инфекций в Америке [34]. Сегодня CD-ААД признается крупной эпидемией в Северной Америке и Европе.

Диагноз CD-ААД основан на комбинации клинических и лабораторных данных. В 2013 г. были опубликованы Рекомендации Американского гастроэнтерологического колледжа по CD-ААД [35]. У пациентов с соответствующими факторами риска диагноз CD-ААД требует сочетания следующих критериев: диарея и/или рентгенологические признаки непроходимости, или токсический мегаколон, положительный тест на наличие токсигенного штамма *Cl. difficile* или его токсинов в кале, или колоноскопическое/гистологическое подтверждение псевдомембранозного колита [36].

Лечение CD-ААД, как правило, опирается на одно из трех антибактериальных средств (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин), пробиотиков и иммуномодуляторов [37]. Альтернативные стратегии, такие как фекальная трансплантация микробиоты (FMTs), используются для лечения CD-ААД с эффективностью выше 90% [38].

Пробиотики достаточно давно использовались эмпирически для лечения и профилактики ААД, в т. ч. и CD-ААД. Предыдущие метаанализы рандомизированных исследований по использованию различных пробиотиков у взрослых и детей при ААД определили средний относительный риск (ОР) развития ААД при совместном применении антибиотиков и пробиотиков как равный приблизительно 0,4 [39, 40]. Кроме того, было предложено дополнительное применение пробиотиков при антибиотикотерапии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в схеме эрадикации в качестве возможного варианта, основанного на результатах клинических испытаний [41].

Исследования и клинические испытания применения пробиотиков при ААД продолжают расширяться, результаты ряда высококачественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований были опубликованы, сведены в систематические обзоры и метаанализы по данной теме.

E. J. Videlock и F. Cremonini провели комплексный поиск публикаций по базам данных Medline, Cochrane Controlled Trial Register и EMBASE (1966–2011). Этот анализ показал, что профилактический эффект ААД наблюдался у различных пробиотических видов, одинаково у детей и взрослых, и не зависел от вида антибиотика, в т. ч. от совместного применения двух и более антибиотиков. Общий эффект оставался статистически значимым даже при ограничении анализа для исследования с низким риском ошибки. Большее снижение риска ААД наблюдалось в обобщенном анализе исследований по антихеликобактерной терапии. Этот метаанализ выявил профилактический эффект применения пробиотиков на частоту развития ААД, который был относительно согласованным при различных пробиотических видах, используемых в разных схемах антибиотикотерапии и показаний, в т. ч. *H. pylori*-терапии. Этот эффект был одинаковым как у взрослых, так и у детей [42].

C. Lau и R. Chamberlain провели всесторонний поиск всех опубликованных РКИ, оценивающих пробиотики в качестве профилактики CD-ААД, с использованием баз PubMed, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, Google Scholar (1966–2015). Этот метаанализ показал, что пробиотические добавки являлись ценным дополнением в

рутинной медицинской помощи пациентам, получавшим антибактериальную терапию. С учетом высокой заболеваемости и смертности значительное снижение частоты CD-ААД достигается при применении пробиотиков. Очевидное отсутствие существенных негативных побочных эффектов должно побудить врачей рассмотреть эти легкодоступные, недорогие добавки в качестве эффективной и потенциальной профилактики и терапии для пациентов, получающих антибактериальные препараты [43].

S. Jafarnejad et al. провели систематический обзор литературы относительно использования пробиотиков в лечении ААД у взрослых (18–64 лет) и лиц пожилого возраста (≥ 65 лет). Они выбрали 436 статей, которые отвечали критериям поиска. Тридцать рандомизированных контролируемых испытаний соответствовали заранее определенным критериям включения и были включены в мета-анализ. Был выявлен объединенный относительный риск (ОР) ААД от 0,69 (95%-ный доверительный интервал [95% ДИ]: 0,62–0,76) в модели с фиксированными эффектами и 0,58 (95% ДИ: 0,48–0,71) в модели случайных эффектов, по сравнению с плацебо. Наблюдалась положительная связь между приемом пробиотиков и снижением риска ААД у взрослых (ОР 0,47, 95% ДИ: 0,4–0,56). В противоположность этому, у пациентов пожилого возраста не было никакого положительного эффекта (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,76–1,15) использования пробиотиков при ААД [44].

J.Z. Goldenberg et al. проанализировали 23 исследования (3 938 участников), которые соответствовали критериям включения. Испытания включали применение различных пробиотиков отдельно или в комбинации: *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, *Streptococcus spp.* Полученные данные свидетельствовали о защитном эффекте пробиотиков в предотвращении ААД. Среди различных пробиотиков преимущество имели *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* от 5 до 40 млрд колониеобразующих единиц/день – с наименьшим побочным эффектом [45].

S. Hempel et al. проанализировали в общей сложности 63 РКИ, в которые были включены 11 811 участников и использовались *Lactobacillus* в качестве профилактики и лечения ААД. Результаты показали статистически значимую ассоциацию пробиотика с уменьшением ААД (относительный риск 0,58, 95% ДИ от 0,50 до 0,68, $p < 0,001$, I^2 54% [разность рисков, -0,07, 95% ДИ, -0,10 до -0,05] [число, необходимое для лечения, 13, 95% ДИ от 10,3 до 19,1]). Полученные данные свидетельствуют о том, что пробиотики связаны с уменьшением ААД. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какие пробиотики обладают наибольшей эффективностью и в отношении каких конкретных антибиотиков, чтобы более прицельно определять схемы лечения пациентов [46].

Отдельного внимания заслуживает опыт применения пробиотиков для профилактики и лечения ААД. Вероятно, первым ученым, который опубликовал работы на тему пробиотиков в начале XX в., был наш соотечественник, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников, когда он описал долгожителей в Восточной Европе, которые пили

ферментированное «болгарской палочкой» молоко. Он предположил, что протеолитические микробы в толстой кишке производят токсичные вещества, ответственные за процесс старения, и высказал точку зрения, что потребление кисломолочных продуктов снижает pH толстой кишки, подавляя рост протеолитических бактерий и, таким образом, приводит к замедлению процессов старения [47].

Исследователи и клиницисты всего мира изучают и используют пробиотики при различных заболеваниях. В последнее десятилетие было опубликовано более 5 500 статей в медицинской литературе на тему использования пробиотических препаратов [48].

Согласно требованиям FAO/WHO (организация пищевого и сельскохозяйственного контроля ВОЗ, 2001), пробиотики должны быть [49]:

- способны к выживанию при пассаже через желудок и кишечник (т. е. резистентны к воздействию желудочного сока и желчи),
- нечувствительны к антибиотикам,
- тестированы на продукцию токсина, метаболическую и гемолитическую активность,
- тестированы на инфекционность у иммунодефицитных подопытных животных,
- проверены в отношении побочных эффектов и нежелательных явлений у человека.

Примером пробиотического препарата, который можно рекомендовать для лечения и профилактики ААД, может служить Линекс® Форте. В каждой капсуле содержатся 2×10^9 КОЕ двух видов микроорганизмов: *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), а также вспомогательные вещества: Бенео Синерджи 1 (Beneo Synergy 1) – 171,5 мг (порошок содержит 90–94% инулина и 6–10% олигофруктозы (декстроза + фруктоза + сахароза)), магния стеарат – 3,5 мг, т. е. специфические субстраты «пребиотики», которые используются бактериями для питания и роста. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) прошли фенотипическую и генотипическую идентификацию (имеют «паспорт» штамма) и хорошо изучены. Лакто- и бифидобактерии потенцируют действие друг друга. Процесс лиофилизации способствует сохранению жизнеспособности бактерий на протяжении длительного периода.

Результаты многочисленных РКИ подтвердили профилактический эффект *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) в отношении ААД [50–52]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 343 пациентов было показано, что комбинация пробиотиков LA-5 и BB-12 достоверно уменьшает риск возникновения ААД по сравнению с плацебо (частота ААД составляла 10,8% в группе пробиотика и 15,6% в группе плацебо ($p = 0,19$)), а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности ААД в 2 раза и уменьшению ее тяжести [50]. Добавление *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) к стандартным режимам эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции снижало частоту диареи, вызываемой антибиотиками, и повышало комплаентность пациентов [52], а также

существенно снижало активность *H. pylori* и повышало частоту его эрадикации [54, 55].

На кафедре микробиологии Кемеровского государственного медицинского университета было проведено исследование содержимого капсул препарата Линекс® Форте. Первоначально готовили взвесь из капсулы и проводили микроскопическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама. Установлено наличие грамположительных палочек 2 морфотипов. Первый морфотип характеризуется следующими признаками: средней длины, ровные, прямые или слегка изогнутые палочки с закругленными концами. Концы у данного морфотипа более интенсивно окрашены (метахромазия). Палочки располагаются одиночно, V-образно и в виде «чastoкола» (род *Bifidobacterium*). Второй морфотип бактерий представляет собой толстые, длинные, слегка изогнутые палочки, расположенные одиночно или в виде длинных цепочек (род *Lactobacillus*).

Содержание микроорганизмов в капсуле исследовали методом разведений. Из содержимого капсулы готовили первое разведение в физиологическом растворе (1:10), затем титровали взвесь и получали разведения 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-9} . Делали высевы на жидкие питательные среды: Бифидум среда (г. Оболенск) и среда MRS (HiMedia, Индия). Рост наблюдался во всех разведениях, в разведении 10^{-9} отмечали рост отдельных колоний в виде «спускающихся stalaktитов» в количестве 2 шт. Таким образом, содержание микроорганизмов в 1 капсуле составило $(2 \times 10^9 \times 10) = 2 \times 10^{10}$ КОЕ. При этом установлено, что консорциум микроорганизмов восстанавливался из лиофилизированного состояния, т. е. начинал расти и размножаться при посеве на жидкие питательные среды через 24 ч.

Разделить участников консорциума и выделить чистые культуры не удалось, т. к. данные пробиотические штаммы показали низкую способность к росту на плотных питательных средах. Изучение биологических свойств проводили без выделения чистых культур.

Кислотообразующая способность всего консорциума бактерий составила 220 °Т (градусов Тернера). В целом адгезивная способность была средней, т. к. индекс адгезии равен 3,3. Установлено отсутствие у представителей консорциума уреазной и протеолитической активности (тест на мочевины и индол – отрицательные). Так как в состав препарата входят пребиотики, были изучены сахаролитические ферменты пробиотических микроорганизмов. Инулин представляет собой полисахарид из остатков фруктозы или пектин, боковые цепочки которого состоят из нейтральных моносахаридов, включающих галактозу, ксилозу и арабинозу. С помощью тест-системы ANAERO-TEST 23 (Lachema, Чехия) установлена способность пробиотических бифидобактерий и лактобацилл ферментировать данные субстраты, т. е. инулин будет оказывать пребиотический эффект в отношении вводимых в микробиоценоз штаммов. При этом пробиотические штаммы не ферментировали фруктозу, входящую в состав олигофруктозы, поэтому данный углевод может стимулировать рост и размножение флоры у пациентов.

Пробиотические бактерии препарата Линекс® Форте проявляли антагонизм к условно-патогенным бактериям и грибам *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*.

Пробиотический консорциум в то же время не обладал антагонизмом к *Escherichia coli lac+*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, выделенным из кишечника детей и взрослых. Таким образом, возможные эффекты «пробиотик против хозяина» или «аутофлора против пробиотика» при приеме препарата Линекс® Форте будут исключены.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий диско-диффузионным методом. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: цефтазидиму, цефазолину, цефтриаксону, амоксициллину, рокситромицину, офлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, имипенему, меропенему. Консорциум бактерий был чувствителен только к гентамицину и амикацину.

Таким образом, препарат Линекс® Форте характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило 10^{10} КОЕ, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Активность кислотообразования достигает 220 °Т, индекс адгезии микроорганизмов – 3,3 (средний). Консорциум микроорганизмов восстанавливается из лиофилизированного состояния через 24 ч. Пробиотические штаммы препарата Линекс® Форте проявляют антагонизм к условно-патогенным стафилококкам, клебсиеллам и грибам. При этом отмечается биосовместимость с доминирующими представителями кишечного микробиоценоза *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*. Консорциум бактерий обладает устойчивостью к антибиотикам групп β-лактамов, фторхинолонов, макролидов, что позволяет назначать Линекс® Форте во время приема соответствующих антибиотиков. Для защиты микрофлоры кишечника от негативного влияния антибиотиков и профилактики ААД начинать прием Линекс® Форте нужно с первого дня приема антибиотиков по 1 капсуле в день независимо от возраста пациента, соблюдая интервал в 3 ч между приемом антибиотика и пробиотика. Для лечения диареи у взрослых и детей старше 12 лет, связанной с приемом антибиотиков, препарат нужно принимать по 2–3 капсулы в день в зависимости от выраженности симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо проводить основные мероприятия по профилактике распространения ААД, такие как обоснованное назначение антибиотиков, соблюдение правил личной гигиены, использование пробиотиков для первичной профилактики, которые могут играть ключевую роль в превентивных стратегиях ААД благодаря их низкой стоимости и отличному профилю безопасности. Для профилактики ААД целесообразно назначать пробиоти-

ческую терапию определенным субконтингентом больных с высоким риском ее развития, в т. ч. и при проведении антихеликобактерной терапии. Наилучший эффект от применения пробиотиков отмечается в случае их использования в первые 72 ч от начала антибиотикотерапии.

Препарат Линекс® Форте является современным пробиотиком, который отвечает всем требованиям, предъявляемым к эффективным препаратам этой группы: обладает кислото-, антибиотикоустойчивостью, имеет достаточную дозировку для применения при профилактике и лечении ААД.

ЛИТЕРАТУРА

- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47: 4350.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 2002, 346(5): 3343-39.
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: a multicentric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*, 2003, 55: 447-52.
- Turck 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: 2226.
- McFarland LV. Probiotics and Diarrhea. *Ann Nutr Metab*, 2010, 57(1): 1011.
- Закордонец Л.В., Крамарев С.А., Береговая Т.В., Толстанова А.Н., Довбинчук Т.В. Антибиотик-ассоциированная диарея: механизмы развития и возможности коррекции. *Здоровье ребенка*, 2013, 7: 69-73.
- Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M et al. Cost of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Hosp Infect*, 2008, 70: 1520.
- Hu Y et al. Exploring on the Status, Reasons and Countermeasures of Antibiotics Abuse. *Chinese Journal of Social Medicine*, 2013: 128-130.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*, 1998, 16: 292-307.
- Lusk RH, Fekety FR, Silva JJ, Bodendorfer T, Devine BJ, Kawanishi H, Korff L, Nakauchi D, Rogers S, Siskin SB. Gastrointestinal side effects of clindamycin and ampicillin therapy. *J Infect Dis*, 1977, 135: 111-119.
- Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Доказательная гастроэнтерология*, 2013, 4(2): 51-57.
- Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*, 2004, 10(49): 26-29.
- Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Терапевтический архив*, 2015, 5(85): 127-131.
- Modi N, Wilcox MH. Evidence of antibiotic induced Clostridium perfringens diarrhoea. *J Clin Pathol*, 2001, 54: 748-751.
- Vaishnavi C, Kaur S, Singh K. Clostridium perfringens type A & antibiotic associated diarrhoea. *Indian J Med Res*, 2005, 122: 52-56.
- Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, Grunenberger F, Monteil H, Scheffel JM, Prevost G. Predominant Staphylococcus aureus isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-LukD. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 4012-4019.
- Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaiche G, Bouhnik Y, Raskine L, Nicolas JC, Chatelet FP, Lehn N, Petit JC. Klebsiella oxytoca as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1: 370-376.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Accessed 29 Mar 2016.
- Kim SW, Peck KR, Jung SI, Kim YS, Kim SM, Lee NY, Song JH. Pseudomonas aeruginosa as a potential cause of antibiotic-associated diarrhea. *J Korean Med Sci*, 2001, 16: 742-744.
- Levine J, Dykoshi RK, Janoff EN. Candida-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. *Clin Infect Dis*, 1995, 21: 881-886.
- Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7: 405-10.
- McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infections with Probiotics: a meta-analysis. *World J Meta-analysis*, 2013, 1: 102-120.
- Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*, 2015, 13: 128-134.
- O'Connor JR, Johnson S & Gerding DN. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1913-1924.
- Cohen SH et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology*, 2010, 31: 431-455.
- Kuijper EJ et al. Update of Clostridium difficile-associated disease due to PCR biotype 027 in Europe. Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles. *European communicable disease bulletin*, 2007, 12: E1-2.
- McDonald LC et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infection control and hospital epidemiology*, 2007, 28: 140-145.
- Collins DA, Riley TV. Routine detection of Clostridium difficile in Western Australia. *Anaerobe*, 2016, 37: 34-37.
- Baldoni D, Gutierrez M, Timmer W, Dingemans J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against Clostridium difficile: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2014, 69: 06-714.
- McDonald LC et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *The New England journal of medicine*, 2005, 353: 2433-2441.
- McFarland LV. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease. Nature clinical practice. *Gastroenterology & hepatology*, 2008, 5: 40-48.
- Warny M et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*, 2005, 366: 1079-1084.
- Rea MC, et al. Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on Clostridium difficile and microbial diversity in a model of the distal colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(1): 4639-4644.
- Magill SS et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*, 2014, 370: 1198-1208.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478-498.
- Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA*, 2015, 313(4): 398-408.
- McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*, 2016 Mar 21, 22(11): 3078-3104.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9: 1044-9.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1461-7.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of Clostridium difficile disease. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101: 812-22.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56: 772-81.
- Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 35(12): 1355-1369.
- Lau SM, Christine, Ronald S. Chamberlain. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of General Medicine*, 2016, 22(9): 27-37.
- Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR., Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (>65 Years). *A Meta-Analysis. Nutrition in Clinical Practice*, 2015, 31(4): 502-513.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Dec 22, 12: CD004827.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnson B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012 May 9, 307(18): 1959-69.
- Vaughan RB. The romantic rationalist: a study of Elie Metchnikoff. *Med Hist*, 1965, 9: 201-215.
- Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol*, 2010 Sep, 3(5): 307-319.
- FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. *Expert. Consultation. Report*, 2001: 1-34.
- Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61: 708-12.
- Black F, Einarsson K, Lidbeck A, et al. Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. *Scand J Infect Dis*, 1991, 23: 247.
- de Vrese M. Effects of probiotic bacteria on gastrointestinal symptoms, Helicobacter pylori activity and antibiotics-induced diarrhoea. *Gastroenterology*, 2003, 124: A560.
- de Vrese M, Kristen H, Rautenberg P et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. *J Dairy Res*, 2011 Nov, 78(4): 396-403.
- Sheu BS, Wu JJ, Lo CY et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002 Sep, 16(9): 1669-75.