

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

У ДЕТЕЙ ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Нарушения микробиоценоза у детей – распространенная и актуальная проблема, чаще всего обусловленная необоснованным назначением антибактериальных препаратов. В статье рассмотрены причины и следствия нарушения микрофлоры кишечника в результате проведения антибактериальной терапии, методы восстановления нормобиоценоза толстой кишки. Особая роль отводится пробиотикам, которые способствуют восстановлению микробиоты толстой кишки, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры.

Ключевые слова:

антибиотики, микрофлора

дети

дисбактериоз

антибиотикоассоциированная диарея

пробиотики

РиоФлора

В настоящее время антибактериальные препараты широко используются в педиатрии. С 40-х гг. прошлого века антибиотики получили широкое распространение в медицинской практике, что позволило кардинально решить проблему лечения и смертности от инфекционной патологии. Однако широкое, а иногда и необоснованное их применение нередко приводит к осложнениям, наиболее частым из которых является нарушение микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Назначая антибиотики, педиатр должен учитывать не только особенности их противомикробного действия, показания и противопоказания к применению, но и основные побочные эффекты. Среди современных антибактериальных препаратов весьма сложно найти такие, которые не оказывали бы нежелательного действия на микрофлору пищеварительного тракта.

Важнейшим фактором, под воздействием которого происходит становление нормальной микрофлоры, является питание новорожденного ребенка. Так, у детей, находящихся на грудном вскармливании, основным компонентом биоценоза являются бифидобактерии, выполняющие защитные функции и способствующие созреванию механизмов иммунного ответа ребенка. В то же время у детей, находящихся на искусственном вскармливании, состав кишечной микрофлоры более разнообразен и содержит одинаковые количества бифидобактерий и бактероидов. В возрасте 12 мес. у детей состав и количество анаэробных микроорганизмов в толстом кишечнике приближается к показателям взрослых людей [1, 2].

Нормальная микрофлора (общим весом около 1,5 кг) является очень важным органом и по защитным функциям приравнивается к печени. Она выполняет массу важнейших для макроорганизма функций: формирует иммунобиологическую реактивность организма, защищает от внедрения и размножения в нем патогенных микроорга-

низмов, участвует в утилизации непереваренных пищевых веществ и печеночно-кишечной циркуляции компонентов желчи, обладает дезинтоксикационной функцией [3]. Микрофлора обеспечивает человека питательными веществами, участвует в синтезе витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, К, никотиновой, фолиевой кислот и биотина, а также короткоцепочечных жирных кислот. Последние являются главными источниками энергии для эпителиальных клеток. Кишечная микрофлора поддерживает низкой степени хроническое «физиологическое» воспаление, которое важно для созревания и нормальной функции иммунной системы слизистых оболочек [4].

Дисбактериоз – вторичное нарушение микробиоценоза кишечника под влиянием заболевания или нарушения моторики, связанное в основном с изменениями питательных субстратов в разных отделах кишечника. По выздоровлении флора кишечника нормализуется. Важно понимать, что «дисбактериоз» толстой кишки – не заболевание, а клинко-лабораторный синдром, развивающийся вторично вследствие приема антибактериальных препаратов, изменения среды обитания и характера питания, различных гастроэнтерологических заболеваний. Клиническое значение могут иметь вызванные антибиотиками диареи, особенно у детей [5].

Нарушения микробиоценоза кишечника связаны с угнетением иммунобиологической защиты организма, его аллергизацией, хронической интоксикацией, повышением восприимчивости к инфекционным заболеваниям. По мнению исследователей, дисбиозы способствуют затяжному рецидивирующему течению заболеваний, развитию осложнений [6]. При длительно существующем дисбалансе кишечной микрофлоры развиваются изменения слизистой оболочки, липопротеинов межклеточных мембран эпителиоцитов, образуются тканевые антигены. Повышенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул белковой природы способствует развитию аллергических реакций, непереносимости определенных пищевых продуктов.

На взаимосвязь пищевой аллергии и нарушений интестиальной микрофлоры указывали еще в начале 1990-х гг. российские ученые (Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991). Проведенные исследования показали снижение риска развития атопической экземы к первому году жизни у детей из группы риска при назначении пробиотиков на

фоне приема антибактериальных препаратов по сравнению с группой «плацебо». При этом уровень общего и специфического IgE не различался [4].

Барьер из представителей нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта предупреждает гиперчувствительность организма к пищевым антигенам, и нарушения данного процесса отражаются в иммунопатологических реакциях. В ряде клинических исследований продемонстрировано значение нарушений нормального биоценоза в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Так, показано повышение риска развития гиперчувствительности к белкам коровьего молока, что связано с предрасположенностью к инсулинозависимому диабету (Kimpimäki T., Erkkola M., Korhonen S., 2001). Среди проявлений аллергии к белкам коровьего молока в первую очередь необходимо отметить атопический дерматит, крапивницу, отек Квинке, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта. Необходимо отметить, что в группе риска по развитию аллергии на фоне антибактериальной терапии в первую очередь находятся дети.

Многочисленные клинические наблюдения подтверждают роль кишечной микрофлоры в генезе воспаления при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Поскольку дистальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка особенно обильно колонизированы бактериями, именно они чаще других поражаются при воспалительных заболеваниях кишечника [4].

Клиническим проявлением дисбиоза в структуре патологии кишечника является неустойчивый стул, вздутие живота, урчание, болевой абдоминальный синдром, который чаще всего обусловлен повышенным газообразованием. Нередко возникают диспепсические явления: тошнота, отрыжка, горечь во рту.

Причиной нарушения кишечного микробиоценоза может стать практически любое заболевание органов пищеварения, в первую очередь сопровождающееся нарушением процессов переваривания и всасывания, вследствие чего меняется состав внутренней среды в кишке.

Другая возможная причина развития дисбактериоза кишечника – применение антибактериальных препаратов, которые прямо влияют на микроорганизмы и существенно изменяют «микробный пейзаж» пищеварительного тракта. Антибактериальные препараты подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства, такие как стафилококки, протей, энтерококки, дрожжевые грибы, клебсиелла, синегнойная палочка. При этом способ введения антибактериальных средств не имеет особого значения. Так, при пероральном приеме антибиотиков, помимо влияния на кишечную микрофлору, происходит их местное воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении они воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки [7].

Причиной кишечного дисбиоза могут стать практически все современные антибактериальные препараты, но

действие каждого из них имеет определенные особенности. Макролидные антибиотики влияют на микрофлору кишечника, умеренно угнетая рост симбионтной микрофлоры и одновременно увеличивая пропорцию клебсиелл, протей и псевдомонад. При их использовании угнетаются нетоксигенные клостридии, и имеет место избыточный рост *C. difficile* и *B. fragilis* [8, 9]. Цефалоспорины угнетают рост *E. coli*, лакто- и бифидобактерий и способствуют росту численности энтерококков, клебсиелл, протеев, синегнойной палочки, стафилококков, *C. difficile* и энтеротоксинпродуцирующих *C. perfringens* [5, 6]. Ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, лишь минимально подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты [10, 11].

Микрофлора обеспечивает человека питательными веществами, участвует в синтезе витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, К, никотиновой, фолиевой кислот и биотина, а также короткоцепочечных жирных кислот

Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотик-ассоциированной диареи» [12]. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это как минимум три и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов или вплоть до 4–8 нед. после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Факторами риска развития ААД являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 7 лет, наличие сопутствующих заболеваний, иммунодефицитные состояния [12, 13, 14]. Доказано также, что ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [15, 16]. Одной из актуальных проблем является развитие ААД у детей на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*, что значительно затрудняет переносимость и приверженность терапии. Частота ААД, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [14, 17]. Причиной ААД чаще всего являются такие препараты, как клиндамицин, линкомицин, аминопенициллины, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин [12, 13, 18]. По данным разных источников, при использовании цефалоспоринов ААД возникает в 9–43%, амоксициллина/клавуланата – в 23–71%, других пенициллинов широкого спектра действия – в 11%, эритромицина – в 16%, других макролидов – в 8% [14, 19]. Таким образом, среди индукторов ААД у детей лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким приме-

нением в педиатрии. Не отмечено ни одного случая появления ААД после монотерапии ко-тримоксазолом и фторхинолонами по результатам мультицентрового исследования, проведенного в Швеции [19]. Другие авторы также отмечают минимальное влияние фторхинолонов на микробиологию кишечника [20, 21]. Однако в настоящее время в большинстве развитых стран фторхинолоны не разрешены к применению в педиатрии.

Считается, что патогенез ААД, развившийся в первые трое суток от начала приема антибактериального препарата, обусловлен метаболическими расстройствами, а развитие ААД в более поздние сроки – колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий [22]. Инфекционными агентами, наиболее часто ассоциирующимися с возникновением ААД, являются *C. difficile*, *C. perfringens*, *B. fragilis*, *S. aureus*, род *Klebsiella*, род *Salmonella*, грибы рода *Candida*. Именно антибактериальная терапия может оказаться причиной подавления роста индигенной и усиления роста условно-патогенной флоры в пищеварительном тракте, что нередко сопровождается развитием диареи [15, 16].

«Дисбактериоз» толстой кишки – не заболевание, а клиничко-лабораторный синдром, развивающийся вторично вследствие приема антибактериальных препаратов, изменения среды обитания и характера питания, различных гастроэнтерологических заболеваний

Клиническая симптоматика ААД может варьировать от маловыраженной до тяжелой. В случае нетяжелой ААД у ребенка во время или после приема антибиотиков возникает нерезко выраженное послабление стула без патологических примесей в течение 1–3 дней, а также появляются жалобы на схваткообразные боли в животе умеренной интенсивности. Признаки интоксикации, лихорадка и лейкоцитоз обычно отсутствуют.

Наиболее грозным является вариант ААД, ассоциированный с *C. difficile*, и его крайнее проявление – псевдомембранозный колит, при развитии которого летальность может достигать 30%. Бессимптомное носительство *C. difficile* обнаружено у 3% взрослых и 50–70% новорожденных. *C. difficile* является причиной 15–25% случаев ААД и 98% – псевдомембранозного колита [21]. Эти процессы связаны с подавлением нормальной микрофлоры кишечника, в частности с резким снижением количества нетоксигенных *Clostridium spp.* и с избыточным, а иногда лавинообразным размножением *C. difficile* на фоне антибактериальной терапии, что сопровождается изменением токсигенных свойств штаммов *C. difficile*. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника энтеротоксина А, цитотоксина В и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Воздействие токсинов на слизистую оболочку кишечника способствует развитию воспалительных изменений и повышает интенсивность апоптоза клеток.

В группе риска по развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи находятся стационарные больные, особенно пациенты хирургических, нефрологических детских отделений. Необходимо учитывать преморбидный фон у детей, принимающих антибиотики, а также наличие сопутствующей патологии – кишечной непроходимости различного генеза, хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), стафилококковой инфекции, врожденных и приобретенных иммунодефицитов, оперативных вмешательств на органах брюшной полости [15, 16].

Диарейный синдром при *C. difficile*-ассоциированной ААД обычно развивается после 3-го дня лечения антибиотиками (чаще – линкозамидами, реже – полусинтетическими пенициллинами, цефалоспорины, макролидами) и длится без лечения от 10 дней до 8 нед. [12, 19]. При развитии псевдомембранозного колита болезнь проявляется сильными болями в животе схваткообразного или постоянного характера, гипертермией, обильной водянистой диареей с частотой стула до 10–20 раз в сутки, часто с примесью крови. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. При проведении колоноскопии визуализируются типичные псевдомембраны – желтовато-белые пленчатые наложения фибрина на слизистой оболочке толстой кишки. К осложнениям псевдомембранозного колита относят гиповолемический шок, токсический мегаколон, гипоальбуминемию. Реже встречаются перфорация толстой кишки, перитонит и сепсис [15, 16].

Коррекция дисбиоза толстой кишки предполагает комплексный подход. Прежде всего, это патогенетическое лечение основного заболевания. При легкой выраженности дисбиоза, незначительных изменениях в составе микрофлоры возможна лишь диетическая коррекция, а медикаментозное лечение не требуется. Необходимое условие – восстановление нарушенных функций кишечника. Так, при восстановлении моторно-эвакуаторных функций кишечника нормализуется окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды и, как следствие, баланс аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов. При более выраженных нарушениях, которые проявляют себя определенными симптомами, назначаются препараты, нормализующие состав микрофлоры.

При развитии ААД главный принцип лечения – отмена антибактериального препарата или снижение его дозы (при необходимости продолжения лечения). При лечении ААД, связанной с *C. difficile*, эффективны ванкомицин в дозе 40–60 мг/кг/сут, рифаксимин в дозе 20 мг/кг/сут, метронидазол в дозе 20 мг/кг/сут курсом 7–14 дней [18]. Наиболее перспективным направлением в комплексном лечении, и особенно профилактике ААД у детей, считается использование пробиотиков [12, 24].

Пробиотики – препараты и биологически активные добавки (БАД), содержащие живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры толстой кишки, прежде всего бифидо- и лактобактерий, энтерококков (фекальных стрептококков). Микроорганизмы в

пробиотиках являются короткоживущими и не колонизируют пищеварительный тракт, через неделю после прекращения приема препарата бактерии из пробиотиков не обнаруживаются в микрофлоре ЖКТ. Это обстоятельство объясняет, почему необходимо принимать пробиотики в течение длительного времени, чтобы получить долгосрочный положительный эффект от их применения. Антисептические свойства пробиотиков связаны с продукцией антимикробных факторов – органических кислот, бактериоцинов и ингибиторных белков. Пробиотики могут изменять свойства слоя слизи и усиливать целостность клеточного барьера, стимулируя выработку бактерицидных веществ клетками слизистой оболочки, они участвуют в борьбе против патогенных бактерий. Состав пробиотиков различен (монокультура или комбинация из нескольких видов микроорганизмов), поэтому большое значение имеет выбор конкретного пробиотического комплекса. Учитывая вариабельность «микробного пейзажа» пищеварительного тракта, очевидно, что эффективность пробиотика напрямую связана с количеством микробных штаммов. Чем больше штаммов бактерий в препарате, тем выше его эффективность [12].

Фармакологами постоянно предлагаются все новые средства данной группы. С 2011 г. на отечественном рынке представлены два пробиотических комплекса для взрослых и детей старше 3 лет, разработанных компанией Winclove B.V. (Нидерланды), – РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео.

РиоФлора Баланс Нео – мультипробиотический комплекс, представляющий собой комбинацию из 8 жизнеспособных бактерий следующих штаммов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24. Каждая кишечнорастворимая капсула содержит не менее 5×10^8 КОЕ/г пробиотических микроорганизмов. Применяется по 2 капсулы 2 раза в день в течение 10–14 дней, желательно натощак (утром и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). При необходимости курс приема можно повторить.

Пробиотические комплексы РиоФлора разрабатывались с учетом различий микробных нарушений при различных патологических состояниях. Так, РиоФлора Баланс Нео специально разработан для использования при антибиотикассоциированной диарее. Штаммы пробиотика РиоФлора Баланс Нео подбирались с учетом патофизиологического процесса, развивающегося на фоне приема антибиотиков. Штаммы РиоФлора Баланс Нео подавляют рост и выделение токсина *C. difficile*, также подавляют рост представителей рода *Shigella*, рода *Salmonella*, грибы рода *Candida* (данная информация представлена в Product Master file и может быть предоставлена по запросу читателей).

Общепринятая практика совместного использования пробиотика и антибактериального препарата способствует снижению риска развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибактериальных препаратов.

РиоФлора Баланс Нео –

инновационный мультивидовый пробиотик
направленного действия



- Снижает риск возникновения кишечных расстройств, связанных с приемом антибиотиков: вздутие живота, нарушения стула – запор, диарея.
- Ускоряет восстановление микрофлоры кишечника, нарушенной приемом антибиотиков.¹
- Бактерии выживают в агрессивной среде ЖКТ – **можно применять в капсуле и без нее.**
- Может храниться **при комнатной температуре.**

Курс приема – от **10 дней**



При приеме антибиотиков взрослым и детям с 3 лет

*2 упаковки по 20 капсул

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов (в т.ч. сои и лактозы), острый панкреатит.

Свидетельство о гос. регистрации:

РиоФлора Баланс Нео № RU.77.99.11.003.E.010820.06.12 от 29.06.2012 г.;

РиоФлора Иммуно Нео № RU.77.99.11.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.

1. Koning C.J. et al. The Effect of a Multispecies Probiotic on the Intestinal Microbiota and Bowel Movements in Healthy Volunteers Taking the Antibiotic Amoxicillin. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:178-189.

Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике ААД широко освещена в литературе. По результатам метаанализов, отмечается польза от назначения пробиотиков, причем более существенная от комбинации пробиотических штаммов бактерий [24, 25].

Применение биологически активной добавки РиоФлора Баланс Нео на фоне антибиотикотерапии снижает риск развития кишечных расстройств на трех уровнях:

- 1) в просвете кишечника полезные бактерии препятствуют размножению патогенной микрофлоры;
- 2) нормализует баланс микрофлоры кишечника;
- 3) активирует иммунитет, увеличивает уровень иммуноглобулинов.

Кроме того, прием РиоФлора Баланс Нео оказывает широкий спектр положительных эффектов: способствует улучшению функционального состояния кишечника при диарее и запорах; поддерживает и восстанавливает полезную микрофлору кишечника, снижая риск развития диареи при приеме антибиотиков [26].

РиоФлора Иммуно Нео содержит комбинацию из 9 штаммов: *Bifidobacterium lactis* W51, *B. lactis* W52, *B. longum* W108, *Lactobacillus acidophilus* W22, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W21, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19, *Streptococcus thermophilus* W69. Каждая кишечнорастворимая капсула содержит 5×10^8 КОЕ/г пробиотических микроорганизмов, оказывающих иммуномодулирующее действие. Имеются данные о том, что *S. thermophilus* и *L. acidophilus* тормозили адгезию и инвазию *Escherichia coli* в клетках кишечного эпителия человека, усиливая барьерную функцию эпителия [23]. Действие пробиотического комплекса РиоФлора Иммуно Нео направлено на активизацию иммунитета за счет увеличения уровня иммуноглобули-

нов и нормализацию микрофлоры кишечника [26]. Таким образом, РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео близки по составу, но содержат разные бактериальные штаммы. В этих двух продуктах только три одинаковых штамма. Комбинация пробиотических штаммов в данных продуктах была подобрана таким образом, чтобы штаммы оказывали синергетический и симбиотический эффекты. Оба пробиотических комплекса РиоФлора нормализуют состав кишечной микрофлоры.

Комплексные мультиштаммовые пробиотики РиоФлора способны восполнить конкретные функции кишечной микрофлоры. Из важных характеристик данных БАД следует отметить целенаправленную селекцию штаммов и наличие специального матрикса, имитирующего биопленку кишечника, благодаря чему обеспечивается сохранение жизнеспособных микроорганизмов при прохождении через пищеварительный тракт.

В проведенных зарубежных исследованиях отмечается высокий уровень безопасности данных комплексных пробиотиков [23, 24, 25].

ААД – это не единственное осложнение антибиотикотерапии. Восполнение микробного экобиоценоза важно с первого дня приема антибактериальных препаратов. РиоФлора Баланс Нео – единственный пробиотик, имеющий узкоспециализированное показание (снижение риска развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибактериальных препаратов) и оптимально подобранный набор штаммов. Применяется детьми с 3 лет и взрослыми с первого дня приема антибиотиков в течение 10–14 дней.



ЛИТЕРАТУРА

1. Gnoth MJ, Kunz C, Saffran E, Rudloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *J Nutr*, 2000, 130: 3014–3020.
2. Walker WA. Role of Nutrients and Bacterial Colonisation in the Development of Intestinal Host Defence. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30 (2): S2–S7.
3. Василенко В.В. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2000, 6: 10–13.
4. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М., 2006: 415.
5. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. Справочник по лекарственной терапии. М., 1997: 94.
6. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991: 440.
7. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet infect. Dis*. 2001, 1 (2): 101–114.
8. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., Грант, 1998, (1): 286, (2): 412.
9. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*, 1998, 40: 1–15.
10. Gopal Rao G, Mahankali Rao CS, Starke I. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients with community-acquired lower respiratory infection being treated with levofloxacin compared with b – lactam-based therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51: 697–701.
11. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors For *Clostridium difficile* carriage and *C. Difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *Journal of Infectious Diseases*, 1990, 162: 678–84.
12. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *РМЖ*, 2004 (12): 148–151.
13. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш., Нуртдинова Р.А., Очилова Р.А., Логиновская В.В., Кольметьева Л.Р. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника у детей. *Детская гастроэнтерология*, 2005, 2: 3–6.
14. Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric populations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003, 37 (1): 22–26.
15. Болезни кишечника у детей. Под общ. ред. А.М. Запруднова. М.: Анахарсис, 2009: 280.
16. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2011: 736.
17. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int. J. Antimicrob. Agent.*, 2000, 16(4): 521–526.
18. Шербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2004, (3), 2.
19. Wistrom 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.
20. Gollledge CL, Carson CF, Oneill GL et al. Ciprofloxacin and *Clostridium difficile* – associated diarrhea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1992, 30: 141–147.
21. Acar JF. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora. *Chemotherapy*, 2001, 47 (3): 15–23.
22. Бабаян М.Л. Современные методы профилактики антибиотико-ассоциированных диарей у детей. *РМЖ*, 2005 (13), 18: 1206–07.
23. 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.
24. D'Souza A, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ*, 2002, 324 (8): 1361.
25. Johnston BC, Supina AL, Ospina M et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, 2: CD004827.
26. Листок-вкладыш к БАД к пище РиоФлора Баланс.