© Е.А. Ушкалова, 2014

Роль пробиотиков в профилактике и лечении диареи различного генеза: фокус на Линекс

Е.А. УШКАЛОВА

Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Role of probiotics in the prevention and treatment of diarrhea of various genesis: Focus on Linex

E.A. USHKALOVA

Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Аннотация

В статье представлены современные сведения о роли микробиоты в поддержании здоровья человека и патогенезе заболеваний. Приводятся доказательные данные по эффективности и безопасности пробиотиков в лечении и профилактике диареи различного генеза. На основании результатов клинических исследований обсуждается место препарата Линекс в терапии диарейного синдрома.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, диарея, Линекс.

The paper gives an update on the role of the microbiota in the maintenance of human health and in the pathogenesis of diseases. There is evidence for the efficacy and safety of probiotics in the treatment and prevention of diarrhea of various genesis. The place of linex in the therapy of diarrhea syndrome is discussed on the basis of the results of clinical trials.

Key words: microbiota, probiotics, diarrhea, linex.

ААД — «антибиотикоассоциированная» диарея
ДП — диарея путешественников
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КД — клостридиальная диарея
КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты
ОИД — острая инфекционная диарея
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

Кишечник является местом существования разнообразной и динамической микробной экосистемы — микробиоты, находящейся в отношениях симбиоза с хозяином [1]. Состав микробиоты индивидуален у каждого человека и содержит в среднем 1000 видов микроорганизмов, среди которых преобладают бактерии; в микробиоте содержится в 150 раз больше генов, чем в геноме человека [1, 2]. Последнее позволяет рассматривать человека как сложный биологический суперорганизм, включающий геном хозяина и его микробиоты.

Микробиота играет важную роль в обеспечении нормального развития органов и тканей и поддержании гомеостаза. Она способствует созреванию иммунной и эндокринной систем, принимает участие в иммунной и эпигенетической (экспрессии генов) регуляции многих физиологических, биохимических и генетических функций организма [1, 3]. Взаимодействие микробиоты, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и головного мозга осуществляется на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях посредством осей головной мозг — кишечник и кишечник — головной мозг — иммунная система — микробиота [4, 5].

Микробиота выполняет 3 основные функции: метаболическую, защитную и иммунную [1, 3]. Переваривая различные ингредиенты пищи и синтезируя новые, она в значительной степени определяет метаболический фенотип хозяин [6]. Около 10% метаболитов, обнаруживаемых в крови человека, имеют бактериальное происхождение. Ферментация микрофлорой неперевариваемых углеводов приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) — основного источника энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, обеспечивающего более 10% энергопотребности всего организма [6, 7]. Недостаток КЦЖК вызывает энергетический голод, повреждение клеток и развитие воспаления кишечника.

Микробиота способствует укреплению кишечного барьера за счет усиления межклеточных соединений, увеличения синтеза муцина и усиления процессов регенерации эпителия [7]. Она регулирует формирование и функцию слизистого барьера, моторику кишечника, обеспечивает процессы всасывания, участвует в синтезе витаминов, ферментов, аминокислот и детоксикации ксенобиотиков, препятствует колонизации кишечника патогенными микроорганизмами за счет их конкурентного вытеснения, укрепления кишечного барьера, активации иммунной функции и продукции антимикробных пептидов (бактериоцинов) [1—4]. Посредством различных механизмов, в частности через систему распознающих эпителиальных рецепторов (toll-подобных рецепторов), микробиота постоянно взаимодействует с иммунной системой кишечника, в слизистой оболочке которого сосредоточено почти 60% всех иммунных клеток организма [7, 8].

Колонизация микробами организма в период раннего детства снижает предрасположенность к разным заболеваниям и имеет решающее значение для состояния здоровья на протяжении последующей жизни [3, 9, 10]. Взаимодействие хозяина и его микробиоты влияет на формирование факторов риска развития различных заболеваний и метаболизм лекарственных средств, определяя индивидуальный ответ на фармакотерапию [5].

Таким образом, поддержание микроэкологического баланса в организме — одно из ключевых условий поддержания здоровья [5, 9, 10]. Особенно большую роль придают взаимодействиям хозяина и микробиоты в патогенезе заболеваний кишечника. Эксперты считают, что будущие направления и успех лечения этих

Контактная информация:
Ушкалова Елена Андреевна — д.м.н., проф. каф. общей и клинической фармакологии РУДН; e-mail: eushk@yandex.ru

заболеваний напрямую зависят от нашего понимания этого взаимодействия.

Нарушения микробиоты (дисбиоз) предрасполагают к развитию острого гастроэнтерита, некротизирующего энтероколита, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженной толстой кишки, целиакии, неалкогольной жировой болезни и цирроза печени, кандидоза, ВИЧ-инфекции, атопии, ожирения, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, ревматоидного артрита, рака толстой кишки и других злокачественных новообразований [1, 9, 11]. По мере изучения спектр этих заболеваний расширяется.

Дисбиоз могут вызывать разнообразные факторы, включая применение антибиотиков, психологический и физический стресс, радиацию, нарушенную перистальтику, изменения диеты и физиологические процессы старения [1, 11, 12].

Существует множество механизмов, посредством которых нарушения микробиоты могут приводить к развитию заболеваний, включая изменение энергетического статуса клеток, продукцию токсичных метаболитов, молекулярную мимикрию (выработка антител к органам или тканям организма вследствие структурного сходства белков и полипептидов микроорганизмов с белками на поверхности тканей человека) и хроническое воспаление низкой степени активности. Оно наблюдается как при естественном старении, так и при ряде патологических состояний, включая инсулинорезистентность и метаболический синдром [12].

Значение микробиоты для поддержания здоровья и роль ее нарушений в патогенезе заболеваний послужили основанием для оценки эффективности пробиотиков в лечении и профилактике различных патологических состояний. Механизмы действия пробиотиков сходны с таковыми нормальной микрофлоры кишечника и включают конкуренцию с патогенными микроорганизмами за связь с рецепторами или адгезию к эпителиальным клеткам; конкуренцию с патогенными микроорганизмами за питательные вещества; продукцию антимикробных веществ; окисление содержимого кишечника, приводящее к гибели патогенных микроорганизмов; ферментативную модификацию рецепторов к бактериальным токсинам; модификацию иммунного и гуморального ответа посредством активации лимфоцитов, стимуляции фагоцитоза, стимуляции синтеза иммуноглобулина класса А, секреторного иммуноглобулина класса А и продукции фактора некроза опухоли; модуляцию иммунного статуса за счет созревания дендритных клеток; увеличение числа и усиление функции регуляторных Т-клеток; изменение соотношения Т-хелперов (↑Th1 и ↓Th2) [13].

Механизм действия пробиотиков при диарее комплексный: они угнетают рост и связывание с эпителием патогенных бактерий, улучшают функцию кишечного барьера, оказывают модулирующее действие на иммунную систему [13, 14], и, возможно, изменяют восприятие боли, что показано для *Lactobacillus acidophilus* [15].

Острая инфекционная диарея (ОИД). Эффективность пробиотиков в качестве терапевтических средств при ОИД подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и метаанализов [16—18]. Применение пробиотиков позволяло снизить продолжительность ОИД в среднем на 1 сут независимо от возбудителя и тяжести заболевания, применявшихся штаммов и доз препаратов, а также места проведения исследований — развивающиеся или экономически развитые страны [16]. Наилучшие результаты получены при ротавирусной диарее у детей [16]. Терапевтический эффект пробиотиков был максимально выражен в случае раннего начала лечения (<48 ч).

Комбинация *Bifidobacterium breve* и *Streptococcus thermophilus* помимо укорочения продолжительности диарейного синдрома приводила к снижению частоты развития дегидратации [19]. Аналогичные результаты получены в исследовании препарата Линекс (комбинация *L. acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*) с участием 219 госпитализированных детей в возрасте от 6 мес до 14 лет [20]. У пациентов, получавших в составе комплексной терапии Линекс, наблюдались более быстрое купирование диарейного синдрома, более редкое развитие эксикоза 1-й и 2-й степени и достоверно более редкое, чем у детей, получавших антимикробные препараты, развитие бактериальных осложнений (ангины и пневмонии).

Эффективность препарата Линекс при острой диарее у детей и взрослых продемонстрирована и в других исследованиях [21—23]. В частности, в крупном исследовании (n=997) добавление препарата Линекс к регидратационной терапии приводило к более быстрому купированию симптомов поражения ЖКТ и сокращению продолжительности интоксикации у детей в возрасте от 1 мес до 14 лет с острой норовирусной инфекцией [21]. У детей с острыми кишечными инфекциями и сопутствующим атопическим дерматитом Линекс не только ускорял разрешение кишечной инфекции, но и оказывал благоприятное влияние на фоновую аллергическую патологию [22].

У взрослых пациентов (n=130) включение препарата Линекс в комплексную терапию приводило к сокращению продолжительности нормализации стула, диспептических явлений и симптомов интоксикации при острых и хронических диарейных заболеваниях различной этиологии (сальмонеллез и пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии, ротавирусный гастроэнтерит, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, хронический холецистит и др.) [23]. Применение препарата Линекс не только способствовало облегчению клинических симптомов заболевания, но и стимулировало репаративные процессы в слизистой оболочке толстой кишки в большей степени, чем применение монокомпонентных пробиотиков.

Уровень доказательности эффективности пробиотиков при инфекционной диарее у детей оценивается как максимальный — уровень А **(табл. 1)** [24]. Их применение в качестве дополнительных средств к регидратационной терапии у детей с острым га-

Таблица 1. **Уровни доказательности эффективности пробиотиков при диарее [24]**

Клиническое состояние	Уровень доказательности	Специфические штаммы пробиотиков
Лечение инфекционной диареи у детей	A	*Saccharomyces boulardii*, LGG, *Lactobacillus reuteri* SD2112
Профилактика инфекции	B	*S. boulardii*, LGG
Профилактика ААД	A	*S. boulardii*. LGG, комбинация *Lactobacillus casei* DN114 G01 + *L. bulgaricus* + *Saccharomyces thermophilus*
Профилактика рецидивирующей диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*	B/C	*S. boulardii*, LGG, бактериотерапия (трансплантация фекальной микробиоты)
Профилактика диареи, ассоциированной с *C. difficile*	B/C	LGG, *S. boulardii*

Примечание. A — положительные результаты исследований высокого методологического качества; B — положительные результаты в контролируемых исследованиях при наличии некоторых отрицательных результатов в других исследованиях; C — положительные результаты в исследованиях, но недостаточное количество данных для подтверждения достоверности.

строэнтеритом рекомендовано Европейским обществом гастроэнтерологии, гепатологии и питания (The European Society of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) [25].

При персистирующей диарее пробиотики позволяли снизить ее продолжительность в среднем на 4 дня, что ассоциировалось с улучшением показателей роста у детей [26—28].

Данные о способности пробиотиков предотвращать развитие инфекционной диареи у детей более противоречивы. Положительные результаты получены в исследованиях *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. casei*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus reuteri* [29—33].

Диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков, и диарея, ассоциированная *C. difficile*. Диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков, или «антибиотикоассоциированная» диарея (ААД), встречается в среднем у 11% пациентов [33]. Под ААД обычно понимают 3 эпизода и более неоформленного стула в течение 2 последовательных дней и более, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов. Причины, способные привести к развитию ААД, множественные и включают побочные и токсические эффекты самих антибиотиков; нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в тонкой кишке; избыточный рост микробов в результате подавления облигатной микрофлоры тонкой кишки; инфекцию, наиболее часто вызываемую *C. difficile* [34, 35]. Согласно современным представлениям основной причиной развития ААД является нарушение состава микрофлоры и, как следствие, угнетение метаболизма углеводов в толстой кишке в период введения антибиотиков [36]. Инфекционная причина встречается не более чем в $^1/_3$ случаев, поэтому применение пробиотиков рассматриваются как основной подход к лечению ААД [36].

Эффективность пробиотиков в качестве профилактических средств при ААД доказана (уровень доказательности А) в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах [37—41]. В одном из самых больших метаанализов (82 РКИ, в которых изучались преимущественно лактобактерии и их комбинации с другими микроорганизмами) выявлено достоверное снижение под влиянием пробиотиков частоты ААД на 54% независимо от возраста пациентов [38].

Профилактическое и терапевтическое действие препарата Линекс при ААД продемонстрировано в нескольких исследованиях с участием взрослых пациентов и детей, получавших антимикробную терапию для лечения пневмонии и других респираторных инфекций [35, 42—44]. Во всех исследованиях одновременное применение препарата Линекс с антибиотиками позволяло полностью предотвратить [42] или достоверно снизить частоту развития диарейного синдрома. Назначение препарата при развившемся после антибиотикотерапии диарейном синдроме вызывало его быстрое купирование [44]. Возможность применения препарата Линекс, начиная с первых дней антибиотикотерапии, обусловлена высокой устойчивостью пробиотических штаммов, входящих в его состав, к большинству наиболее распространенных антибактериальных препаратов и их соответствием критериям чувствительности и безопасности EFSA (Европейского управления по безопасности пищевых продуктов) [45].

Использование пробиотиков с целью профилактики ААД рекомендовано американскими и европейскими экспертами [24, 46].

Результаты клинических исследований по оценке профилактической эффективности пробиотиков в отношении диареи, ассоциированной с *C. difficile* (клостридиальная диарея — КД) и ее рецидивов более противоречивы [47—49]. В большинстве систематических обзоров и метаанализов показана умеренная эффективность пробиотиков у этих больных [38, 49—51], хотя в одном из них продемонстрировано снижение под влиянием пробиотиков риска развития КД у взрослых госпитализированных пациентов на 71% [41].

По мнению экспертов, противоречивость результатов клинических исследований объясняется недостаточным методологическим качеством многих из них, выбыванием значительного числа пациентов из последующего наблюдения, а также гетерогенностью применявшихся пробиотиков и продолжительностью их использования [47, 52—54].

Авторы обзора, посвященного этой проблеме, предполагают, что неудача многих клинических исследований обусловлена применением в них монокомпонентных препаратов [47]. Основываясь на данных о природе *C. difficile*, продуцирующей 3 разных вида токсинов и, как следствие, оказывающей многообразные эффекты в организме, а также на сведениях о взаимодействии «полезных» микроорганизмов в кишечнике, авторы обзора обосновывают необходимость применения с этой целью комбинаций пробиотиков. Свои теоретические выводы они подтвердили результатами пилотного исследования, в котором наблюдалась 100% эффективность мультиштаммового «коктейля» (Ecologic AAD/OMNiBiOTiC), содержащего смесь 10 штаммов бактерий (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. faecium* W54) при применении в качестве профилактического средства, в том числе у пациентов с рецидивирующей формой КД [47]. В клинических исследованиях также показана эффективность у этих больных других комбинаций — VSL#3 (8 штаммов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus* spp.) и комбинации *L. acidophilus* и *L. casei* [24, 53—55]. Косвенным фактором, подтверждающим необходимость комбинированной терапии для профилактики рецидивирующей КД является эффективность переноса фекальной микробиоты [56].

Целенаправленные исследования по оценке профилактического действия препарата Линекс в отношении КД не проводились, однако его состав позволяет предположить, что он может быть полезен и в данной ситуации.

Преимущества пробиотиков перед антимикробными препаратами при применении в качестве средств для профилактики КД является их отличная переносимость, в том числе отсутствие риска обострения симптомов, вызванных токсинами возбудителя, и дальнейшим нарушением состава микрофлоры, более низкая стоимость лечения, а самое главное — отсутствие у них способности индуцировать резистентность к антибиотикам.

Диарея путешественников (ДП). Высокая безопасность пробиотиков послужила основанием для изучения в качестве профилактических средств при ДП. Результаты этих исследований оказались неоднозначными и в значительной степени зависели от штамма пробиотика, географического региона и точности соблюдения путешественниками схемы приема препарата. В метаанализе 12 РКИ (n=4709) существенное снижение частоты развития ДП продемонстрировано лишь при применении комбинации лакто- и бифидобактерий, а также *Saccharomyces boulardii* [57]. Эксперты рассматривают применение пробиотиков при ДП как перспективное направление, позволяющее предотвратить развитие резистентности к антибиотикам [46, 57].

Линекс можно применять как для профилактики, так и для терапии ДП [23]. Профилактический прием препарата (по 1—2 капсулы 3 раза в сутки в зависимости от возраста) следует начинать за 3—5 дней до поездки и продолжать в течение всего путешествия. Прием препарата (уже в терапевтической дозе) рекомендуется продолжать и в случае развития ДП до обращения к врачу. Подобная тактика позволяет предотвратить побочные эффекты антибиотиков и ААД, а также является профилактической мерой в отношении резистентности к антибиотикам.

Диарея, индуцированная химио- и лучевой терапией. Весьма обширная доказательная база свидетельствует о благоприятном профилактическом и терапевтическом эффекте пробиотиков при диарее, индуцированной химио- и лучевой терапией [58—60]. Эксперты MASCC/ISOO (Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Carein Cancer/International Society of Oral Oncology) на основании результатов систематических обзоров рекомендовали применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp., для профилактики диареи, индуцированной химио- и лучевой терапией, у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза [58, 59].

Диарея при ВИЧ-инфекции. Доказательные данные об эффективности пробиотиков при диарее у больных ВИЧ-инфекцией крайне ограничены, но, по мнению авторов метаанализа, их хорошая переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий позволяют рассматривать препараты этой группы в качестве терапевтического средства, по крайней мере у не-

Таблица 2. **Рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологии по применению пробиотиков и пребиотиков для лечения и профилактики диареи [8]**

Показание	Продукт	Рекомендуемая доза
Лечение ОИД у детей	*Lactobacillus rhamnosus* GG	10^{10}—10^{11} КОЕ, 2 раза в день
	L. reuteri ATTC 55730	10^{10}—10^{11} КОЕ, 2 раза в день
	L. acidophilus + *B. infantis*	10^{9} КОЕ каждый, 3 раза в день
	S. cerevisiae (*boulardii*)*	200 мг, 3 раза в день
Лечение ОИД у взрослых	*E. faecium* LAB SF68	10^{8} КОЕ, 3 раза в день
Профилактика ААД у детей	*S. cerevisiae* (*boulardii*) *	250 мг, 2 раза в день
	L. rhamnosus GG	10^{10} КОЕ 1 — 2 раза в день
	B. lactis BB12 + *S. thermophilus*	10^{7} + 10^{6} КОЕ/г по формуле
Профилактика ААД у взрослых	*E. faecium* LAB SF68	10^{8} КОЕ, 2 раза в день
	S. cerevisiae (*boulardii*) *	1 г, или $3 \cdot 10^{10}$ КОЕ в день
	L. rhamnosus GG	10^{10}—10^{11} КОЕ, 2 раза в день
	L. casei DN-114 001 в ферментированном молоке с *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*	10^{10} КОЕ, 2 раза в день
	B. clausii (штаммы *Enterogermina*)	$2 \cdot 10^{9}$ спор, 3 раза в день
	L. acidophilus CL1285 + *L. casei* Lbc80r	$5 \cdot 10^{10}$ КОЕ, 1 раз в день
Профилактика больничной диареи у детей	*L. rhamnosus* GG	10^{10}—10^{11} КОЕ, 2 раза в день
	B. lactis BB12 + *S. thermophilus*	10^{8} + 10^{7} КОЕ/г по формуле
	B. lactis BB12	10^{9} КОЕ, 2 раза в день
	L. reuteri ATTC 55730	10^{9} КОЕ, 2 раза в день
Профилактика диареи, вызванной *C. difficile*, у взрослых	*L. casei* DN-114 001 в ферментированном молоке с *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*	10^{10} КОЕ, 2 раза в день
	L. acidophilus + *Bifidobacterium bifidum* (штаммы *Cultech*)	$2 \cdot 10^{10}$ КОЕ каждого, 1 раз в день
	S. cerevisiae (*boulardii*)*	$2 \cdot 10^{10}$ КОЕ в день
	Олигофруктоза	4 г, 3 раза в день

Примечание. * — применение разрешено у детей старше 1 года.

которых пациентов [61]. Авторы систематического обзора, проанализировавшие результаты клинических исследований, метаанализов и практические рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных больных, также рекомендовали включение пробиотиков в комплексную терапию в связи с благоприятным их влиянием на физиологию кишечника, барьерную и иммунную функцию [62].

Диарея при других заболеваниях. Есть сведения об эффективности пробиотиков и при ряде других заболеваний, сопровождающихся диарейным синдромом, включая микроскопический колит [63] и диарею у больных с трансплантированным органом [64]. Однако данные клинических исследований противоречивы, что обусловлено различиями между штаммами пробиотиков, в том числе в кислото- и желчеустойчивости, способности колонизировать ЖКТ и влиять на цитокины, секретируемые эпителиальными клетками кишечника [14].

Рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологии по применению пробиотиков и пребиотиков при диарее суммированы в **табл. 2**. Линекс на основании результатов клинических исследований может быть рекомендован для лечения ОИД и диареи, развивающейся на фоне хронических заболеваний ЖКТ, для профилактики и лечения ДП и ААД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Парфенов А.И., Бондаренко В.М.* Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. Тер арх 2012; 2: 5—10.
2. *Qin J., Li R., Raes J. et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 201; 464: 59—65.
3. *Sommer F., Bäckhed F.* The gut microbiota — masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol 2013; 11 (4): 227—238.
4. *Butel M.J.* Probiotics, gut microbiota and health. Med Mal Infect 2014; 44 (1): 1—8.
5. *Moloney R.D., Desbonnet L., Clarke G. et al.* The microbiome: stress, health and disease. Mamm Genome 2013 [Epub ahead of print].
6. *Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 3698—3703.
7. *Корниенко Е.А., Нетребенко О.К.* Ожирение и кишечная микробиота. Педиатрия 2012; 2: 111—122.
8. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and prebiotics 2008.
9. *Mondot S., de Wouters T., Doré J., Lepage P.* The human gut microbiome and its dysfunctions. Dig Dis 2013; 31 (3—4): 278—285.
10. *Walker W.A.* Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. Ann NutrMetab. 2013; 63 (Suppl 2): 8—15.

11. *Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C.* Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics 2011; 5: 71—86.
12. *Fujimura K.E., Slusher N.A., Cabana M.D., Lynch S.V.* Role of the gut microbiota in defining human health. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010; 8 (4): 435—454.
13. *Sarowska J., Choroszy-Król I., Regulska-Ilow B. et al.* The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. Adv Clin Exp Med 2013; 22 (5): 759—766.
14. *Sartor R., LaMont T., Grover S.* Probiotics for gastrointestinal diseases. Uptodate Feb 2013 http://www.uptodate.com/contents/probiotics-for-gastrointestinal-diseases.
15. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al.* Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. Mutat Res 2007; 622 (1—2): 58—69.
16. *Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V. et al.* Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010(11):CD003048.
17. *Freedman S.B., Ali S., Oleszczuk M. et al.* Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. Evid Based Child Health 2013; 8 (4): 1123—1137.
18. *Marchand V.* Using probiotics in the paediatric population. Paediatr Child Health 2012; 17 (10): 575—576.
19. *Thibault H., Aubert-Jacquin C., Goulet O.* Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with Bifidobacterium breve c50 and Streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39 (2): 147—152.
20. *Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В.* Результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности пробиотиков в стартовой терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. Инфекц бол 2013; 11 (1): 50—55.
21. *Дорошина Е.А.* Сравнительная характеристика клинической эффективности проводимой терапии у детей больных норовирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 24.
22. *Усенко Д.В.* Острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом: клинико-иммунологические особенности, тактика терапии и иммунореабилитации: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 2013; 44.
23. *Грачева Н.М., Аваков А.А., Партин О.С. и др.* Современное лечение диарей различного генеза с использованием пробиотических препаратов. Инфекц бол 2007; 1: 20—26.
24. *Floch M.H., Walker W.A., Madsen K. et al.* Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 168—171.
25. *Hajela N., Nair G.B., Abraham P., Ganguly N.K.* Health impact of probiotics — vision and opportunities. Gut Pathog 2012; 4: 1.
26. *Preidis G.A., Hill C., Guerrant R.L. et al.* Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. Gastroenterology 2011; 140: 8—14.
27. *Bernaola Aponte G., BadaMancilla C.A., CarreazoPariasca N.Y. et al.* Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev 2010(11): CD007401.
28. *Guandalini S.* Probiotics for children with diarrhea: an update. J Clin Gastroenterol 2008; 42 (Suppl 2): S53—S57.
29. *Billoo A.G., Memon M.A., Khaskheli S.A. et al.* Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhoea. World J Gastroenterol 2006; 12 (28): 4557—4560.
30. *Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I. et al.* Feeding of Bifidobacteriumbifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994; 344 (8929): 1046—1049.
31. *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 diarrhoea. Int J Clin Pract 2000; 54 (9): 568—571.
32. *Weizman Z., Asli G., Alsheikh A.* Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. Pediatrics 2005; 115 (1): 5—9.
33. *Binns C.W., Lee A.H., Harding H. et al.* The CUPDAY Study: Prebiotic-probiotic milk product in 1-3-year-old children attending childcare centres. Acta Paediatr 2007; 96 (11): 1646—1650.
34. *Alam S., Mushtaq M.* Antibiotic associated diarrhea in children. Indian Pediatr 2009; 46 (6): 491—496.
35. *Горелов А.В., Усенко Д.В., Трефилова И.Ш.* Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями. Инфекц бол 2008; 1: 69—72.
36. *Varughese C.A., Vakil N.H., Phillips K.M.* Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics — continuing education article. J Pharm Pract 2013; 26 (5): 476—482.
37. *Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157 (12): 878—888.
38. *Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al.* Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307 (18): 1959—1969.
39. *Hungin A.P., Mulligan C., Pot B. et al.* Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38 (8): 864—886.
40. *Videlock E.J., Cremonini F.* Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012; 35: 1355—1369.
41. *Avadhani A., Miley H.* Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults — a meta-analysis. J Am Acad Nurse Pract 2011; 23 (6): 269—274.
42. *Симаненков В., Ильяшевич И., Коновалова Н.* Пробиотическая терапия в комплексном лечении пневмонии. Врач 2010; 3: 46—49.
43. *Щербаков П.Л., Нижевич А.А., Амирова В.Р.* Антибиотикассоциированная диарея у детей — особенности коррекции микрофлоры. Вопр практ педиатр 2010; 5: 5.
44. *Бельмер С.В.* Антибиотикассоциированный дисбактериоз кишечника. РМЖ 2004; 3: 148—151.
45. *Сухорукова М.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С.* Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика «Линекс». Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 3: 245—251.
46. *Rowland I., Capurso L., Collins K. et al.* Current level of consensus on probiotic science — report of an expert meeting. Gut Microbes 2010; 1 (6): 436—439.
47. *Hell M., Bernhofer C., Stalzer P. et al.* Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. Beneficial Microbes 2013; 4 (1): 39—51.
48. *O'Horo J.C., Jindai K., Kunzer B., Safdar N.* Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review. Infection 2014; 42 (1): 43—59.

49. *Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 878—888.
50. *Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D. et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013 May 31;5:CD006095.
51. *Ritchie M., Romanuk T.* A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. PLoS One 2012; 7 (4): 349—380.
52. *Rainkie D., Kolber M.R.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile. Can Fam Physician 2013; 59 (9): 957.
53. *Selinger C.P., Bell A., Cairns A. et al.* Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Hosp Infect 2013; 84 (2): 159—165.
54. *Fitzpatrick L.R.* Probiotics for the treatment of Clostridium difficile associated disease. World J Gastrointest Pathophysiol 2013; 4 (3): 47—52.
55. *Johnson S., Maziade P.J., McFarland L.V. et al.* Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis 2012; 16 (11): e786—792.
56. *Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hunt R.H.* Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013; 108 (4): 500—508.
57. *Wagner A., Wiedermann U.* Travellers' diarrhoea — pros and cons of different prophylactic measures. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 (Suppl 3): 13—18.
58. *Hamad A., Fragkos K., Forbes A.* A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. Clin Nutr 2013; 32 (3): 353—360.
59. *Gibson R., Keefe D., Lalla R. et al.* Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013; 21 (1): 313—326.
60. *Wedlake L., Shaw C., Whelan K., Andreyev H.* Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37 (11): 1046—1056.
61. *Guinane S.* The effectiveness of probiotics for managing diarrhoea in people with HIV infection: a critically appraised topic. HIV Med 2013; 14 (3): 187—190.
62. *Wilson N.L., Moneyham L.D., Alexandrov A.W.* A systematic review of probiotics as a potential intervention to restore gut health in HIV infection. J Assoc Nurses AIDS Care 2013; 24 (2): 98—111.
63. *Storr M.A.* Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management — an update 2013. ISRN Gastroenterol 2013; 2013: ID 352718.
64. *Pant C., Deshpande A., Larson A. et al.* Diarrhea in Solid-Organ Transplant Recipients: A review of the evidence. Curr Med Res Opin 2013; 29 (10): 1315—1328.

Поступила 15.01.2014