

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, А.О. Лисицын, А.М. Бзарова, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка эффективности препарата «Бифиформ» у больных ювенильным артритом, в условиях антибактериальной терапии

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «БИФИФОРМ» У ДЕТЕЙ С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ПОКАЗАНО, ЧТО НАЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКА С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ ДО НАЧАЛА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПОЗВОЛИЛО ИЗБЕЖАТЬ РАЗВИТИЯ ТАК НАЗЫВАЕМОЙ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «БИФИФОРМ» У ДЕТЕЙ С РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДИАРЕЕЙ И ДРУГИМИ ДИСПЕПСИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПОЗВОЛИЛО КУПИРОВАТЬ УКАЗАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В СРЕДНЕМ К ТРЕТЬЕМУ ДНЮ ОТ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЗВОЛИЛИ РЕКОМЕНДОВАТЬ «БИФИФОРМ» ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И КУПИРОВАНИЯ ДИСПЕПСИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОБИОТИКИ.

Контактная информация:

Валиева Саня Ириковна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
ревматологического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 20.05.2008 г.,
принята к печати 04.08.2008 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и частым развитием инвалидности у детей [1, 2].

Этиология ЮРА до настоящего времени изучена недостаточно. Однако известно, что ЮРА является аутоиммунным заболеванием с полигенным типом наследования. В его развитии принимают участие наследственные и средовые факторы, среди которых наибольшее значение имеет инфекция. Существует множество факторов, запускающих механизм развития болезни. Наиболее частыми являются вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травмы суставов, инсоляция или переохлаждение, профилактические прививки, особенно проведенные на фоне или сразу после перенесенной ОРВИ или бактериальной инфекции [1, 2].

S.I. Valieva, E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva,
A.O. Lisitsyn, A.M. Bzarova, R.V. Denisova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Assessment of «Biform»
efficacy in patients
with juvenile arthritis
treated with antibiotics**

ACTIVITY OF PROBIOTIC MEDICATION «BIFORM» IN CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS TREATED WITH ANTIBIOTICS IS DESCRIBED IN THIS ARTICLE. PROPHYLACTIC APPLICATION OF PREBIOTIC BEFORE BEGINNING OF ANTIBACTERIAL TREATMENT IN BASE GROUP OF PATIENTS ALLOWS AVOIDING ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA. «BIFORM» STOPS DIARRHEA AND OTHER DYSPEPTIC EVENTS IN PATIENTS TREATED WITH ANTIBIOTICS WITH MANIFESTATIONS OF DYSPEPSIA ON AVERAGE IN 3 DAYS OF THERAPY. IT'S RECOMMENDED TO USE «BIFORM» IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS TREATED WITH WIDE SPECTRUM ANTIBIOTICS TO PREVENT DYSPEPSIA.
KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE ARTHRITIS, ANTIBACTERIAL TREATMENT, PROBIOTICS.

Роль кишечных инфекций, микоплазмы, β -гемолитического стрептококка в развитии ЮРА большинством ревматологов не признается. Однако известно, что эти инфекции являются причиной развития реактивных артритов, и то, что только у части больных реактивный артрит заканчивается полным выздоровлением [3]. Такой вариант течения характерен в основном для постинфекционных реактивных артритов и реактивных артритов, связанных с кампилобактерной инфекцией [2, 3]. Известно, что у большинства больных после перенесенного реактивного артрита в дальнейшем может рецидивировать олигоартрит, а у части развивается хронический артрит, трансформирующийся в ювенильный спондилоартрит, ювенильный ревматоидный артрит и даже псориатическую артропатию. Это зависит от этиологического фактора реактивного артрита и от иммунологических особенностей макроорганизма, в частности наличия HLA B27 [1–3].

Обследование на так называемые «артритогенные» инфекции входит в стандарт лечения ювенильного ревматоидного артрита. По данным ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН, маркеры различных инфекций выделяются в различных биологических средах у 70% детей с ювенильными артритами, причем у 50% — смешанная бактериальная инфекция, чаще всего — возбудители кишечных инфекций, хламидийная, микоплазменная, стрептококковая, стафилококковая [4]. Выявление маркеров бактериальных инфекций в титрах выше диагностических является показанием для проведения антибактериальной терапии. В ревматологической практике, как правило, используются антибактериальные препараты широкого спектра действия с учетом чувствительности микроорганизма [4].

Применение антибактериальных препаратов у детей различного возраста может существенно влиять на состав кишечной микрофлоры и приводить к нарушению нормального течения физиологических процессов, способствуя качественному и/или количественному изменению состава кишечной микрофлоры, которое называют дисбактериозом кишечника. Антибактериальные препараты прямо подавляют жизнедеятельность кишечных микроорганизмов и существенно меняют «микробный пейзаж» ЖКТ [5–7].

Многочисленный микробиоценоз кишечника человека представлен более 500 видами микроорганизмов, причем в различных отделах желудочно-кишечного тракта количество их колеблется от 10^3 до 10^{12} КОЕ/мл. Наиболее многочисленными представителями микробного сообщества кишечника человека являются *Bifidobacterium sp.*, *E. coli*, *Lactobacillus sp.*, *Bacterioides sp.*, анаэробные стрептококки, *Clostridium sp.* и многие другие. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта обеспечивают процессы переваривания и всасывания, трофику кишечника, антиинфекционную защиту, синтез витаминов и многое другое. Самыми многочисленными и наиболее хорошо изученными являются микроорганизмы толстой кишки, насчитывающие около 10^{12} КОЕ/мл [8]. У детей дисбактериоз развивается достаточно быстро, что связано с ферментативной и иммунной незрелостью кишечника. Действительно, нарушение состава кишечной микрофлоры может способствовать повреждению энтероцитов и нарушению физиологических процессов в кишечнике, привести к повышению кишечной проницаемости для макромолекул, менять моторику, снижать защитные свойства слизистого барьера, создавая условия для развития патогенных микроорганизмов [10].

Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбактериозом, развившимся вследствие применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто обозначают как антибиотик-ассоциированная диарея (*antibiotic-associated diarrhea*) [6–10]. Частота ее развития, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39%. Факторами риска его развития являются возраст пациента (младше 6 лет и старше 65 лет), сопутствующие заболевания органов пищеварения, а также снижение функции иммунной системы. Большинство современных антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя действие каждого из них имеет определенные особенности [6–10]. В частности, ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин лишь минимально подавляет активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов и способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. При этом большинство современных пенициллинов не способствуют размножению грибов и *C. difficile* [7].

Профилактика и коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника является достаточно трудной задачей, особенно у детей раннего возраста.

В лечении ассоциированного с антибиотиками дисбактериоза кишечника в настоящее время ключевое положение занимают пробиотики — препараты, содержащие микроорганизмы, которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз. Основоположником концепции пробиотиков стал И.И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. В частности он показал, что отдельные микроорганизмы способны угнетать рост холерного вибриона, а другие — наоборот, стимулировать. С тех пор было изучено большое количество микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике в составе пробиотических препаратов и продуктов питания, однако лишь немногие из них сегодня официально признаются таковыми [11, 12].

Действие пробиотиков обусловлено как непосредственным прямым действием входящих в их состав штаммов бактерий (за счет высокой антагонистической активности в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов), так и опосредованным — через стимуляцию местного кишечного звена иммунитета (активация синтеза IgA, индукция синтеза эндогенного интерферона), а также за счет их нормализующего действия на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника [13, 14].

«Бифиформ» содержит живые лиофилизированные, наиболее биологически активные бифидобактерии — штаммы *B. longum* и *Enterococcus faecium* в одной капсуле. Дополнительное включение в препарат апатогенного энтерококка, колонизирующего в норме тонкий кишечник, в отличие от монокомпонентных бифидосодержащих пробиотиков, позволяет оказывать положительное воздействие не только на функциональное состояние толстого, но и тонкого кишечника, особенно при наличии броодильной диспепсии и явлений метеоризма [15, 16]. Препарат «Бифиформ» известен как средство натурального происхождения, предназначенное для предупреждения и лечения желудочно-кишечных расстройств различного генеза,

в том числе и диареи, возникшей при лечении антибиотиками. «Бифиформ», капсулы кишечнорастворимые с защитным кислотоустойчивым покрытием, зарегистрирован и применяется в России с 1996 г. (РУ-П-8-242 № 007098). Препарат содержит активные (*B. bifidum longum* ATCC 15707 в количестве не менее 10^7 КОЕ/г и *E. faecium* SF-68 в количестве 10^7 КОЕ/г) и вспомогательные ингредиенты (глюкоза, молочно-кислая закваска, магния стеарат, лактулоза, камедь). Оба вида пробиотических бактерий присутствуют в нормофлоре взрослых [15, 16]. Многолетняя практика использования этих штаммов при приеме внутрь доказала их безвредность и безопасность. Пробиотический штамм *B. bifidum longum* успешно используется в составе пробиотиков, биологически активных пищевых добавок, молочной продукции многих стран, в том числе и в России [17].

Накоплен большой опыт в применении «Бифиформа» в капсулах в лечении у детей острых кишечных инфекций различной этиологии [15, 16, 18, 19].

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого явилась оценка эффективности препарата «Бифиформ» для предотвращения диарей, развивающихся на фоне антибактериальной терапии, у больных ювенильным артритом.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими:

- возраст пациентов старше 6 мес;
- верифицированный ювенильный артрит;
- выявление очагов инфекции и необходимость назначения антибактериальной терапии одним и более антибактериальными препаратами.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Под наблюдением в течение 3-х месяцев находилось 70 детей с ювенильным артритом. Из них 22 мальчика и 28 девочек в возрасте от 8 мес до 17 лет. Больные были распределены на группы. В основную группу вошло 50 пациентов с ювенильным артритом, получавших антибактериальную терапию в связи с выявлением различных маркеров бактериальных инфекций в биологических средах. Всем детям из основной группы одновременно с на-

значением антибактериальных препаратов назначался препарат «Бифиформ» с целью предотвращения развития диспепсических расстройств.

Группу контроля составили 20 пациентов с ювенильным артритом, которые также получали антибактериальную терапию в связи с выявлением различных инфекционных агентов. Детям из группы сравнения «Бифиформ» с профилактической целью не назначался.

Средний возраст больных составил $9,8 \pm 1,5$ лет (минимальный — 8 мес, максимальный — 17 лет). Средняя продолжительность болезни — $4,8 \pm 0,7$ года (минимальная — 3 нед, максимальная — 12 лет). Большинство пациентов заболело в дошкольном возрасте, средний возраст начала заболевания составил $5,0 \pm 0,4$ года (минимальный — 8 мес, максимальный — 16 лет).

Как свидетельствуют данные табл. 1, обе группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим показателям. Средние показатели возраста пациентов, возраста начала и длительности заболевания были несколько выше в контрольной группе больных.

Сравнительный анализ характера дебюта и течения заболевания показал, что у пациентов всех групп суставной синдром дебютировал по типу моно- или асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (табл. 2).

Среди факторов, провоцировавших развитие заболевания, ведущими были острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и травма сустава (табл. 3). Реже триггерными факторами являлись вакцинация, переохлаждение, оперативное вмешательство, кишечная инфекция. Не установленным провоцирующим фактором оказался у 6% пациентов основной и у 15% больных контрольной группы.

Всем больным, включенным в исследование, проводилось обследование по стандарту лечения больного ревматоидным артритом. Оно включает обследование на артритогенные инфекции — кишечные, хламидийную, микоплазменную, инфекции ЛОР-органов. У всех детей, включенных в исследование, выявлялись маркеры различных видов инфекций в сыворотке крови и биологических средах. Как видно из данных, представленных в табли-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ювенильным артритом, включенных в исследование

Показатель	Больные ювенильным артритом	
	основная группа	контрольная группа
Мальчики/девочки	22/28	8/12
Возраст, годы	$9,8 \pm 1,5$ (8 мес – 17 лет)	$10,2 \pm 0,4$ (4,5 года – 16 лет)
Возраст начала ювенильного артрита, годы	$5,0 \pm 0,4$ (8 мес – 16 лет)	$6,9 \pm 0,3$ (4 года – 15 лет)
Длительность заболевания, годы	$4,8 \pm 0,7$ (3 нед – 12 лет)	$3,3 \pm 0,2$ (6 мес – 7 лет)

Таблица 2. Характер суставного синдрома в дебюте заболевания у больных ювенильным артритом, включенных в исследование

Показатель	Больные ювенильным артритом, абс. (%)	
	основная группа (n = 50)	контрольная группа (n = 20)
Моноартрит	25 (50)	12 (60)
Олигоартрит	18 (36)	6 (30)
Полиартрит	7 (14)	2 (30)

Таблица 3. Факторы, спровоцировавшие развитие ювенильного артрита

Факторы	Больные ювенильным артритом, абс. (%)	
	основная группа (n = 50)	контрольная группа (n = 20)
ОРВИ	21 (42)	6 (30)
ОРВИ + прививка	8 (16)	2 (10)
Травма сустава	12 (24)	5 (25)
Переохлаждение	2 (4)	2 (10)
Кишечная инфекция	4 (8)	2 (10)
Не установлен	3 (6)	3 (15)

Таблица 4. Частота выявления маркеров инфекций в биологических средах у больных ювенильным артритом, включенных в исследование

Показатель	Больные ювенильным артритом, абс. (%)	
	основная группа (n = 50)	контрольная группа (n = 20)
Антитела в сыворотке крови:		
— к бактериям кишечной группы (сальмонеллез, дизентерия, иерсиниоз, псевдотуберкулез)	32 (64)	13 (65)
— к хламидийной инфекции	8 (16)	5 (25)
— к микоплазмам	10 (20)	3 (15)
Рост патогенной микрофлоры в отделяемом из зева и носоглотки	28 (56)	12 (60)
Положительный уреазный тест на <i>H. pylori</i>	15 (30)	8 (40)

Таблица 5. Комбинация различных видов инфекционных агентов у больных ювенильным артритом, включенных в исследование

Показатель	Больные ювенильным артритом, абс. (%)	
	основная группа (n = 50)	контрольная группа (n = 20)
Антитела к бактериям кишечной группы + рост патогенной флоры в отделяемом из носоглотки	22 (45)	10 (50)
Антитела к бактериям кишечной группы + антитела к хламидиям в сыворотке крови	3 (6)	2 (10)
Антитела к бактериям кишечной группы + положительный уреазный тест	4 (8%)	3 (15)
Антитела к хламидиям + рост патогенной флоры в отделяемом из носоглотки	2 (4)	2 (10)
Положительный уреазный тест + антитела к хламидиям в сыворотке крови	4 (8)	2 (10)

це 4, наиболее часто выявлялись антитела к бактериям кишечной группы в сыворотке крови, а также рост патогенной микрофлоры в отделяемом из носоглотки и зева. Антитела к хламидиям и микоплазмам в сыворотке крови, а также положительный уреазный тест на *Helicobacter pylori* встречались в меньшем проценте случаев. Положительными считались результаты исследований, при которых титр антител в сыворотке крови был выше диагностического.

У подавляющего большинства пациентов отмечалось сочетание различных видов инфекций (табл. 5). Почти у 50% пациентов основной и контрольной групп встречалось сочетание кишечной и носоглоточной инфекции, в меньшем проценте случаев — сочетание кишечной, хламидийной и хеликобактерной инфекции.

В связи с тем, что все дети получали иммунодепрессанты, выявление маркеров различных инфекций потребовало назначение антибактериальной терапии (табл. 6). Курс

Таблица 6. Антибактериальные препараты, используемые у больных, включенных в исследование

Препарат	Больные ювенильным артритом, абс. (%)	
	основная группа (n = 50)	контрольная группа (n = 20)
Цефтриаксон	20 (40)	12 (60)
Амикацин	15 (30)	8 (40)
Нетилмицин	6 (12)	3 (15)
Амоксициллин	10 (20)	5 (25)
Азитромицин	7 (14)	4 (20)
Кларитромицин	5 (10)	2 (10)

антибактериальной терапии составлял от 7 до 14 дней, в среднем — $10,5 \pm 0,5$ дней. Всем больным первой группы одновременно с назначением антибактериальных препаратов с целью профилактики диспепсических расстройств назначался «Бифиформ» в соответствии с инструкцией по применению препарата. Пациентам контрольной группы пробиотический препарат с профилактической целью не назначался.

Как показали результаты наблюдения, у больных, включенных в исследование, на фоне антибактериальной терапии отмечались различные диспепсические расстройства (табл. 7). У пациентов основной группы, получавших с профилактической целью «Бифиформ», лишь в единичных случаях отмечались такие диспепсические расстройства, как боли в животе, тошнота и метеоризм; диарея не развивалась ни у одного пациента. Указанные симптомы носили



ДЛЯ ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ



БИФИФОРМ®

- Бифиформ – единственный комбинированный пробиотик с кишечнорастворимой капсулой
- Бифиформ не имеет противопоказаний и побочных эффектов
- Курсовая стоимость приема Бифиформа ниже, чем у других пробиотиков

Ferrosan



www.biform.ru

Производитель: «Ферросан А/С», Дания

Рег.удостоверение П N 013677/01-2006

Перед употреблением ознакомьтесь с инструкцией по применению

Таблица 7. Диспепсические расстройства у больных, включенных в исследование, возникшие на фоне антибактериальной терапии

Показатель	Больные ювенильным артритом, абс. (%)	
	основная группа (n = 50)	контрольная группа (n = 20)
Боли в животе	2 (4)	10 (50)*
Метеоризм	1 (2)	8 (40)*
Тошнота	1 (2)	3 (15)*
Диарея	–	7 (35)

Примечание:

* статистически значимое отличие ($p < 0,01$) по сравнению с показателем у детей основной группы.

нетяжелый характер и не потребовали коррекции проводимой терапии.

В то же время у половины пациентов контрольной группы, не получавших с профилактической целью пробиотик, отмечались боли в животе и метеоризм, у 3 — тошнота, а у 7 пациентов развилась диарея через двое суток после назначения антибактериальных препаратов. Развитие указанных нежелательных явлений от лечения антибактериальными препаратами потребовало проведения коррекции проводимой терапии и назначения пробиотика. Всем больным контрольной группы с развившимися диспепсическими расстройствами также был назначен «Бифиформ» в дозе 1 капсула 3 раза в сутки. На фоне терапии «Бифиформом» у 8 пациентов контрольной группы жалобы на диспепсические

расстройства исчезли через сутки от начала терапии, и лишь у 2 они сохранялись в течение 5 дней после начала терапии. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о том, что «Бифиформ» является высокоэффективным препаратом для профилактики и лечения диспепсических расстройств у детей с ювенильным артритом, получающих антибактериальную терапию. Назначение «Бифиформа» с профилактической целью до начала антибактериальной терапии позволяет избежать развития диареи, а у детей с развившейся на фоне антибактериальной терапии диареей и другими диспепсическими расстройствами — купировать нежелательные последствия антибактериальной терапии в среднем к третьему дню от начала лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — С. 359.
2. Алексеева Е.И., Никишина И.П., Соболева М.К., Щербакова М.Ю. Педиатрия. Клинические рекомендации. — М.: GEOTAR-Media, 2005–2006. — С. 211–249.
3. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Валиева С.И. Реактивные артриты. Учебно-методическое пособие. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. — С. 134.
4. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И. Прокальцитониновый тест в дифференциальной диагностике синдрома аллергосепсиса // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 42–47.
5. Рациональная антимикробная терапия. Т. II. Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — С. 1001.
6. Edlund C., Nord C.E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemoter. — 2000. — V. 46 (Suppl. S1). — P. 41.
7. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» — следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1997. — Т. 156, № 2. — С. 108–111.
8. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infect. Dis. — 2001. — V. 1, № 2. — P. 101–114.
9. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants // Microbiol. Immunol. — 1984. — V. 28, № 9. — P. 975–986.
10. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development // Acta Paediatr. Suppl. — 2003. — V. 91, № 441. — P. 48–55.
11. Новокшинов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии ОКИ у детей // Детские инфекции. — 2002. — № 1. — С. 32–37.
12. Новокшинов А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В. и др. Биоценозсберегающая терапия инфекционных заболеваний кишечника у детей // Фарматека. — 2004. — Т. 13, № 90. — С. 85–88.
13. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. В.Ф. Учайкина. — М., 2003. — С. 34.
14. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Бочкарева Н.М. и др. Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», Москва, 2006 г. — М., 2006. — С. 177.
15. Новокшинов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В., Портных О.Ю. и др. Пробиотик Бифиформ — альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии ОКИ у детей // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 36–40.
16. Феклисова Л.В. и соавт. Клинико-лабораторное контролируемое исследование эффективности пробиотика со штаммом *Enterococcus faecium* SF-68 в лечении детей, больных вирусным гастроэнтеритом // Врач. — 2007. — № 8. — С. 57–60.
17. Антонова С.С., Ботвиньева В.В., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 88–91.
18. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Бочкарева Н.М. Эффективный метод лечения острой кишечной инфекции у детей // РМЖ. Приложение «Болезни органов пищеварения». — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 48–51.
19. Новокшинов А.А., Соколова Н.В., Тихонова О.Н., Ларина Т.С. Рациональная этиотропная терапия острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе // Доктор.Ру. — 2007. — № 2. — С. 5–12.