

Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение

Захаренко С.М.¹, Андреева И.В.², Стецюк О.У.²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБВОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: антибиотики, безопасность, нежелательные лекарственные реакции, диарея, антибиотикоассоциированная диарея, эрадикация *H. pylori*, пробиотики, *Lactobacillus* spp., *S. boulardii*.

Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, нередко с развитием антибиотикоассоциированной диареи, являются самыми частыми неблагоприятными эффектами антибактериальной терапии в амбулаторной практике. В обзоре приведены современные подходы к профилактике и лечению данных состояний; особое внимание уделено возможности повышения эффективности и безопасности схем эрадикации *Helicobacter pylori*.

Review

Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment

Zakharenko S.M.¹, Andreeva I.V.², Stetsiouk O.U.²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva

E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: antimicrobials, safety, adverse drug reactions, diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *H. pylori* eradication, probiotics, *Lactobacillus* spp., *S. boulardii*.

Adverse drug reactions affecting gastrointestinal tract, quite often with the development of antibiotic-associated diarrhea, are the most common undesirable effects of antibiotic therapy in outpatient practice. This review provides modern approaches to the prevention and treatment of these conditions; a particular attention is paid to the possibility of improving the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication regimens.

Введение

Антимикробные препараты (АМП) являются одной из наиболее часто назначаемых групп лекарственных средств (ЛС) в амбулаторной (особенно педиатрической) практике. Учитывая, что бактериальные инфекции потенциально могут привести к развитию серьезных или даже жизнеугрожающих осложнений, при назначении антибактериальной терапии (АБТ) врачи в первую очередь стремятся достичь максимальной эффективности лечения, а вопросам безопасности и профилактики развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникающих во время лечения антибиотиками, традиционно не уделяется достаточного внимания.

Самыми частыми НЛР, возникающими на фоне АБТ, являются нарушения со стороны желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ), нередко с развитием антибиотикоассоциированной диареи (ААД). Следует отметить, что негативное воздействие на ЖКТ характерно почти для всех классов АМП. Жалобы на нарушения со стороны ЖКТ могут отмечаться при системном применении любого ЛС, однако достоверно оценить частоту таких НЛР затруднительно [1]. НЛР могут проявляться нарушениями функций и поражениями различных отделов ЖКТ от ротовой полости до толстой кишки; от легкого дискомфорта до выраженных расстройств, причиняющих пациентам значительные неудобства; от неопасных нарушений, самостоятельно проходящих после отмены препарата, до угрожающих жизни состояний, требующих неотложной помощи.

Самыми частыми НЛР, возникающими на фоне АБТ, являются нарушения со стороны ЖКТ, нередко с развитием ААД

НЛР со стороны ЖКТ могут быть как первичными, обусловленными непосредственным воздействием АМП на структуры пищеварительной системы, так и опосредованными, возникающими в результате нарушения нормального микробиоценоза (например, нарушения вкуса при орофарингеальном кандидозе или ААД вследствие размножения *Clostridium difficile* в кишечнике).

Обычно на фоне АБТ со стороны ЖКТ возникают диспептические и диспепсические расстройства (тошнота, боли в животе, диарея), а также ААД. Кроме указанных выше НЛР, присущих почти всем АМП, необходимо отметить целый ряд специфических НЛР, возникающих при применении определенных антибиотиков, как, например, изменение окраски зубной эмали (дисколорация зубов) при терапии тетрациклинами и дисгевзия (нарушения вкуса) при приеме метронидазола. При применении тетрациклинов, клиндамицина и рифампицина описаны случаи эзофагита [2]. У больных с иммунодефицитными состояниями терапия АМП широкого спектра действия может приводить к развитию кандидозного эзофагита [3]. Системное назначение эритромицина детям грудного возраста может приводить к развитию специфической для данного макролида НЛР – пилоростенозу [4]. Применение некоторых АМП (метронидазола, сульфаниламидов, тетрациклинов, цiproфлоксацина) может провоцировать развитие острого панкреатита [1].

Антибиотикоассоциированная диарея

ААД – одно из распространенных и часто достаточно серьезных осложнений АБТ. Именно антибиотики являются причиной каждого четвертого случая диареи, вызванной приемом ЛС [1].

ААД – это комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, который развивается в результате применения антибиотиков [5]. Согласно опре-

делению ВОЗ, ААД – это несвязанная с другими причинами диарея, определяемая как 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение минимум 2 дней подряд, развившаяся на фоне применения антибиотиков или в течение 8 недель после завершения курса АБТ [6]. Следует помнить, что риск ААД, обусловленной *S. difficile*, сохраняется в течение 3 месяцев. Частота развития ААД может варьировать от 3% до 29% [7] в зависимости от профиля пациентов, класса используемых АМП и наличия предрасполагающих факторов и составляет в среднем 2–6% при применении фторхинолонов [8], около 15–20% при терапии амоксициллином/клавулатом [9] и до 25% при назначении эритромицина [10]. Как отмечают многие исследователи, на фоне применения линкозамидов, амоксициллина/клавулатата и цефалоспоринов (в частности цефиксима) отмечается наиболее высокая частота развития ААД [6, 11]. Некоторые авторы приводят более высокие цифры частоты встречаемости ААД в клинической практике (до 37–40%) [12]. Заниженные показатели распространенности ААД в общей популяции объясняются толерантным отношением врачей и пациентов к этому феномену, особенно в случаях нетяжелой диареи [12].

Антибиотики являются причиной каждого 4-го случая диареи, вызванной приемом лекарственных средств

В детской популяции распространенность ААД варьирует в более широких пределах – от 6% до 70% (Таблица 1). Такую вариабельность распространенности ААД среди детей в приведенных работах можно объяснить разными географическими регионами, в которых проводились исследования, различиями в критериях диагноза ААД, неоднородными возрастными группами, а также классом и длительностью применяемых АМП. Установлено, что ААД чаще всего наблюдается у детей в возрасте до 6 лет, что может быть связано с процессами становления кишечной микрофлоры.

Так, в одном из самых крупномасштабных эпидемиологических проектов, в котором проводились оценка

Таблица 1. Распространенность ААД у детей в амбулаторной практике

Авторы исследования, год	Страна	Тип исследования	Распространенность ААД	Возрастная группа
Mitchell, 1996 [13]	США	Эпидемиологическое	22/76 (28,9%)	12–47 мес.
Vanderhoof, 1999 [14]	США	РКИ	25/95 (26%)	6 мес. – 10 лет
Arvola, 1999 [15]	Финляндия	РКИ	9/58 (16%)	0–12 лет
Turck, 2003 [16]	США	Эпидемиологическое	71/650 (11%)	1 мес.–15,4 лет
La Rosa, 2003 [17]	Италия	КИ	31/50 (62%)	6,6 лет
Seki, 2003 [18]	Япония	КИ	16/27 (69%)	НД
Kotowska, 2005 [19]	Польша	РКИ	22/127 (17,3%)	5 мес.–15 лет
Damrongmanee, 2007 [20]	Таиланд	Эпидемиологическое	14/225 (6,2%)	4 мес.–14,5 лет
Ruszczynski, 2008 [21]	Польша	РКИ	20/120 (17%)	3 мес.–14 лет
Bargozzi, 2013 [22]	Италия	Эпидемиологическое	62/616 (10%)	1–8 лет

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; КИ – клиническое исследование.

распространенности ААД и выявление факторов риска в амбулаторной педиатрической практике, приняли участие 650 детей в возрасте от 1 мес. до 15,4 лет, получавших амбулаторно различные антибиотики внутрь по поводу доказанной или предполагаемой инфекции. Как оказалось, у 11% детей развилась ААД (3 и более эпизодов жидкого стула в течение минимум 2 суток), длившаяся в среднем 4 дня. Обычно диарея возникала с 5-го дня после начала приема антибиотиков. Ни один ребенок не был госпитализирован из-за ААД. Частота ААД была выше у детей до 2 лет (18%), чем у детей старше 2 лет (3%; $p < 0,0001$). Особенно высокой она была во время и после приема амоксициллина/клавуланата (23%; $p = 0,003$ в сравнении с другими антибиотиками), при этом тип инфекции на это не влиял [16].

Любой антибиотик может быть причиной возникновения ААД, независимо от лекарственной формы и способа применения препарата

К факторам риска развития ААД относят применение антибиотиков в течение более 3 дней, несоблюдение режима дозирования и длительности приема, возраст до 5 лет и старше 65 лет, наличие более одного сопутствующего заболевания, иммунодефицитные состояния [16].

Основные механизмы развития ААД – это нарушение в первую очередь метаболической активности и состава микрофлоры кишечника и прямое воздействие антибиотиков на его слизистую оболочку, что приводит к возникновению функциональных нарушений, обусловленных атипичным метаболизмом углеводов и/или желчных кислот в кишечнике [10]. Анаэробная микрофлора кишечника метаболизирует высокомолекулярные углеводы до всасываемых короткоцепочечных жирных кислот. При изменении состава кишечной микрофлоры под действием антибиотиков высокомолекулярные углеводы накапливаются в толстом кишечнике и участвуют в формировании осмотического механизма диареи. Желчные кислоты в тонкой кишке не всасываются (в данном отделе кишечника всасываются эмульгированные желчными кислотами компоненты пищи). В толстой кишке желчные кислоты расщепляются под воздействием ферментов бактерий кишечника путем конъюгации и гидроксирования. При нарушении бактериальной флоры неконъюгированные дигидрокси-желчные кислоты, являющиеся сильными секреторными агентами, запускают секреторный механизм диареи [10].

Распространенность ААД в детской популяции при амбулаторном назначении антибиотиков в зависимости от класса применяемых АМП, возраста ребенка, длительности терапии, наличия факторов риска может достигать 60–70%

В зависимости от класса используемых АМП различаются и механизмы возникновения диареи. Если диарея возникает на фоне применения линкозамидов, цефалоспоринов, фторхинолонов, то, вероятнее всего, это будет классическая (идиопатическая) АДД. Диспепсические же расстройства при использовании макролидов связаны со

стимуляцией перистальтики кишечника из-за активации мотилиновых рецепторов (т.н. прокинетический эффект), возникающей у значительного числа пациентов в основном при применении эритромицина [24]. Современные макролиды (азитромицин и кларитромицин) характеризуются существенно лучшей переносимостью, что связано с менее выраженным прокинетическим эффектом [25]. Клавулановая кислота и ее метаболиты также стимулируют моторику тонкой кишки, тогда как тетрациклины могут оказывать непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку ЖКТ [10].

Клинические формы ААД включают идиопатическую ААД, протекающую, как правило, с картиной энтерита, и патоген-специфическую АДД, т.н. антибиотикоассоциированный колит (Таблица 2) [5]. Возникновение идиопатической АДД связывают с активацией группы условно-патогенных микроорганизмов (от 7 до 28) на фоне подавления прежде всего метаболической активности нормальной микрофлоры тонкой кишки. Основными причинами развития патоген-специфической АДД являются *S. difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*.

При легкой форме ААД (без клинической картины колита) происходит нарушение состава и функции нормальной кишечной микрофлоры без пролиферации патогенных микроорганизмов [5]. Среди всех случаев диареи на фоне терапии АМП не более 10–20% связаны с инфекцией *S. difficile*, когда происходит подавление нормальной неспорообразующей анаэробной микрофлоры толстого кишечника, возникает избыточный рост *S. difficile* и последующий синтез токсинов А и В, а также бинарного и некоторых других токсинов с развитием *S. difficile*-ассоциированной диареи [10]. Ранее в амбулаторных условиях истинная *S. difficile*-ассоциированная диарея встречалась нечасто, тогда как в настоящее время до 40% случаев *S. difficile*-ассоциированной диареи, связанной с оказанием медицинской помощи, дебютирует в амбулаторных условиях. В подавляющем же большинстве внебольничных случаев ААД причиной является нарушение состава нормальной микрофлоры кишечника или (значительно реже) избыточный рост других микроорганизмов (*S. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *K. oxytoca*) [10].

Некоторые авторы выделяют т.н. *mild illness* («легкое недомогание») – комплекс любых симптомов диареи и других проявлений, которые не укладываются в классическое определение ААД [23]. В России аналогом этого термина в некоторой степени является термин «дисбиоз кишечника» [26].

При легкой форме ААД, которая чаще всего возникает при амбулаторном применении антибиотиков, происходит нарушение состава и функции нормальной кишечной микрофлоры без пролиферации патогенных микроорганизмов

Очень актуальным является вопрос: как долго сохраняются нарушения микрофлоры кишечника после стандартного курса АБТ? До настоящего времени нет единого мнения о длительности сохранения нарушений микробиоты после применения антибиотиков. В ряде ис-

следований было продемонстрировано, что последствия применения некоторых антибиотиков для фекальной микрофлоры имеют долгосрочный характер и могут персистировать от 6 месяцев до 2 лет [27–30]. Например, применение клиндамицина приводило к снижению разнообразия *Bacteroides* в образцах фекалий, росту количества резистентных клонов *Bacteroides*, а также персистенции генов резистентности в течение минимум 2 лет после короткого (7-дневного) курса [27]. В исследовании у взрослых пациентов после применения цiproфлоксацина большинство представителей микробиома кишечника восстановились качественно и количественно через 4 недели, хотя некоторые микроорганизмы не вернулись к исходному уровню даже спустя 6 месяцев после применения этого препарата [31].

В исследовании Zaura E. и соавт. (2015 г.) изучался микробиом кишечника и ротовой полости 66 здоровых добровольцев после получения полного курса лечения одним из 4 антибиотиков (амоксциллин, цiproфлоксацин, клиндамицин или миноциклин) [32]. В исследовании изучался микробный состав кала и слюны до начала терапии, сразу после завершения курса антибиотика и спустя 1, 2, 4 и 12 месяцев после завершения лечения. Было установлено, что стандартный курс АБТ серьезно влияет на микробное разнообразие в кишечнике в течение нескольких месяцев после воздействия. Напротив, микробный состав ротовой полости восстанавливался уже через несколько недель. Микробное разнообразие микрофлоры кишечника было значительно снижено на протяжении до 4 месяцев у участников, принимавших клиндамицин, и до 12 месяцев у участников, получавших цiproфлоксацин. В то же время изменение разнообразия микробиома полости рта сохранялось только в течение недели после воздействия препарата. Амоксициллин не оказывал существенного влияния на разнообразие микробиома ни кишечника, ни полости рта, но вызывал появление наибольшего числа генов антибиотикорезистентности [32].

Еще в одном исследовании здоровые молодые мужчины получали антибиотики парентерально (меропенем, ванкомицин и гентамицин) в течение 4 дней [33]. Как

оказалось, восстановление микробиоты происходит в течение 1,5 месяцев, однако 9 распространенных видов кишечной микробиоты, которые присутствовали до назначения антибиотиков, не определялись в течение 180 дней. Таким образом, спустя полгода количество кишечной микробиоты почти полностью восстановилось до исходного уровня, однако то же самое нельзя было сказать о ее разнообразии. Данный факт свидетельствует о почти полной эрадикации некоторых представителей нормальной микрофлоры кишечника на 6 месяцев после 4 дней применения антибиотиков широкого спектра действия [33]. Авторы исследования отдельно подчеркивают, что эти данные нельзя переносить на популяцию детей, иммунная система и микробиота которых являются незрелыми, в связи с чем можно предположить, что влияние антибиотиков на представителей нормальной микрофлоры кишечника у детей будет и более выраженным, и более длительным.

Несмотря на то что в амбулаторных условиях многие случаи ААД имеют благоприятное течение и чаще всего разрешаются самопроизвольно после прекращения применения антибиотиков, все больше и больше экспертов склоняются к целесообразности профилактического и в ряде случаев лечебного назначения препаратов, содержащих пробиотики, т.е. живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав микробиоты кишечника [5].

Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД является вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния. Относительно меньшая эффективность применения пребиотиков при манифестации ААД связана с уменьшением численности и выраженным снижением метаболической активности нормальной микрофлоры, являющейся точкой воздействия для такой терапии.

Механизм действия пробиотиков при их использовании для лечения и профилактики диареи отличается для разных пробиотических штаммов: для *S. boulardii* – продукция протеолитических ферментов, разрушающих токсины А и В, вырабатываемые *C. difficile*, препятствие взаимодействию токсинов с рецепторами кишечного

Таблица 2. Клинические формы ААД

ААД	Антибиотикоассоциированный колит	
Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение с развитием псевдомембранозного колита
Водянистая диарея (5–7 раз в сутки) Умеренная боль в животе Отсутствие лихорадки и лейкоцитоза	Водянистая диарея (10–15 раз в сутки) Боль в животе Лихорадка до 38 °С Умеренная дегидратация Лейкоцитоз	Диарея 15–20 раз в сутки, примесь крови в кале Астения Лихорадка 38–40 °С Тяжелая дегидратация Высокий лейкоцитоз Развитие осложнений: Токсический мегаколон Перфорация Сепсис
Морфологические изменения не характерны	Морфологические изменения – сегментарный геморрагический колит (характерен для цитотоксин-продуцирующих штаммов <i>K. oxytoca</i>)	Морфологические изменения – вплоть до псевдомембранозного колита (характерен для <i>C. difficile</i>)

эпителия [34]; для *Lactobacillus* spp. – стимуляция местного иммунитета слизистой кишечника (синтез IgA и IgG, высвобождение интерферона), выработка соединений, обладающих антимикробной активностью и препятствие адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам [35].

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД была продемонстрирована в серии метаанализов (Таблица 3). Согласно полученным результатам, наиболее перспективными пробиотиками, продемонстрировавшими свою эффективность в профилактике ААД у детей, являются *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*.

В практических рекомендациях и международных руководствах для профилактики ААД на фоне АБТ у взрослых и детей рекомендовано применение пробиотиков

В 2012 г. Международным руководством по пробиотикам и пребиотикам, опубликованным Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO), рекомендовано использование пробиотических микроорганизмов на фоне АБТ у взрослых и детей для профилактики ААД [50].

Таблица 3. Метаанализы применения пробиотиков для профилактики ААД

Автор, год	Используемые пробиотики	Категории пациентов	Основные результаты
D'Souza, 2002 [35]	<i>S. boulardii</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. rhamnosus</i> GG <i>E. faecium</i>	Взрослые и дети	Снижение риска ААД на 63% (ОР = 0,37)
Cremonini, 2002 [36]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp.	Взрослые и дети в возрасте 2 нед. и старше	Снижение риска ААД на 61% (ОР = 0,39)
Johnston, 2006 [37]	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. sporogens</i> <i>B. infantis</i> <i>S. boulardii</i>	Дети в возрасте от 2 нед. до 12 лет	Снижение риска ААД на 71% (ОР = 0,29) при использовании <i>L. rhamnosus</i> GG
Szajewska, 2006 [38]	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i> <i>B. lactis</i> <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	Дети	Снижение риска ААД на 56% (ОР = 0,44)
Johnston, 2011 [39]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>S. boulardii</i>	Дети в возрасте от 0 до 18 лет	Снижение риска ААД на 51% (ОР = 0,49)
Hempel, 2012 [40]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> <i>Saccharomyces</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Bacillus coagulans</i>	Взрослые и дети	Снижение риска ААД на 66% (ОР = 0,34)
Goldenberg, 2013 [41]	<i>Bacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Clostridium butyricum</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Lactococcus</i> spp. <i>Leuconostoc cremoris</i> <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	Взрослые и дети	Снижение риска инфекции, вызванной <i>C. difficile</i> , на 64% (ОР = 0,36); снижение риска возникновения НЛР на фоне АБТ на 20% (ОР = 0,80)
McFarland, 2015 [42]	16 различных штаммов пробиотиков (<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp. и др.)	Дети	Снижение риска ААД на 47% (ОР = 0,43) и <i>C. difficile</i> -ассоциированной диареи на 66% (ОР = 0,34)
Goldenberg, 2015 [43]	<i>Bacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Clostridium butyricum</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Lactococcus</i> spp. <i>Leuconostoc cremoris</i> <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	Дети	Снижение риска ААД на 54% (ОР = 0,46)
Szajewska, 2015 [44]	<i>L. rhamnosus</i> GG	Дети	Снижение риска ААД на 51% (ОР = 0,49)

Продолжение табл. 3

Автор, год	Используемые пробиотики	Категории пациентов	Основные результаты
Jafarnejad, 2016 [45]	Различные штаммы	Взрослые и пожилые пациенты	Снижение риска ААД на 53% у взрослых пациентов (OR = 0,47), но не у пожилых лиц (OR = 0,94)
Goldenberg, 2017 [46]	Различные штаммы	Взрослые и дети	Снижение риска ААД на 60% (OR = 0,4)
Shen, 2017 [47]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	Госпитализированные взрослые пациенты	Снижение риска ААД на 58% (объединенный OR = 0,42)
Blaabjerg, 2017 [48]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Lactococcus</i> spp. <i>Bacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Leuconostoc cremoris</i> <i>Clostridium</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	Амбулаторные пациенты	Снижение риска ААД на 51% (объединенный OR = 0,49)
Guo, 2019 [49]	<i>Bacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Clostridium butyricum</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Lactococcus</i> spp. <i>Leuconostoc cremoris</i> <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	Дети	Снижение риска ААД на 55% (OR = 0,45)

В 2016 г. рабочей группой Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в практических рекомендациях по профилактике ААД при наличии у пациента факторов риска развития ААД (класс используемых АМП, длительность лечения, возраст, необходимость госпитализации, предшествующий эпизод ААД) указана необходимость использования пробиотиков, в частности *L. rhamnosus* (умеренный уровень доказательности, рекомендации к использованию) или *S. boulardii* (умеренный уровень доказательности, рекомендации к использованию). Другие пробиотические штаммы недостаточно хорошо изучены, и в настоящее время убедительные доказательства их эффективности в профилактике ААД отсутствуют [51].

Согласно практическим рекомендациям WGO по пробиотикам и пребиотикам (2017 г.), в настоящее время имеются убедительные доказательства эффективности пробиотиков для профилактики ААД на фоне АБТ у детей и взрослых [52].

В 2017 г. был опубликован регрессионный метаанализ, согласно выводам которого, применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика [47]. Отмечено снижение профилактической эффективности пробиотиков с каждым днем задержки назначения пробиотиков на фоне применения антибиотиков ($p = 0,04$). Применение пробиотиков в первые 2 суток от начала АБТ приводит к более значимому снижению риска инфекции, вызванной *C. difficile* (OR = 0,32), чем при более позднем назначении (OR = 0,70, $p = 0,02$) [47].

Применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Трехкомпонентная терапия, состоящая из ингибитора протонной помпы и двух АМП (обычно амоксицилина и кларитромицина), и четырехкомпонентная терапия (ингибитор протонной помпы или препарат висмута + амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол) широко используются во всем мире для лечения состояний, ассоциированных с *H. pylori* [53]. Как правило, рекомендуемая длительность эрадикационной терапии составляет не менее 10–14 дней [53].

Необходимо отметить довольно высокую частоту НЛР, сопровождающих эрадикационную терапию, которая составляет в среднем 30–40%, а по данным некоторых исследований может достигать 67% и даже более 80% [54, 55]. Наиболее часто НЛР на фоне антихеликобактерной терапии проявляются в виде тошноты, рвоты, вздутия живота, боли в животе, диареи [56]. Кроме этого, в перечне побочных эффектов также нередко встречаются изменения вкуса, чувство горечи во рту, глоссит, стоматит, дискомфорт в области живота, недомогание, общая слабость и др. [57]. Не исключено, что столь широкий перечень и высокая частота возникновения НЛР являются результатом сочетанного использования антибиотиков и потенцирования побочных реакций ингибитором протонной помпы – одним из базисных компонентов комплексной терапии [57].

Нередко развитие НЛР со стороны ЖКТ является причиной преждевременной отмены эрадикационной терапии, что приводит к риску возникновения терапевтической неэффективности и/или развитию антибиотикорезистентности [58]. В связи с этим в настоящее время идет поиск не только методов повышения эффективности, но и способов улучшения переносимости и безопасности эрадикационной терапии *H. pylori*. В представленных далее публикациях (прежде всего метаанализах) изучены положительные эффекты пробиотиков для повышения эффективности эрадикации и уменьшения ча-

стоты НЛР, возникающих на фоне антихеликобактерной терапии, а также влияние пробиотиков на улучшение комплаентности пациентов.

Первые публикации, посвященные эффективности пробиотиков в снижении частоты НЛР на фоне эрадикационной терапии *H. pylori*, появились в начале 2000-х гг. По данным пилотного исследования, в котором 120 пациентов с хеликобактерной инфекцией были рандомизированы для получения стандартной трехкомпонентной терапии (1 нед.) + *L. rhamnosus* GG (2 нед.) или только эрадикационной терапии, частота НЛР со стороны ЖКТ (вздутие живота, диарея и нарушение вкуса) достоверно уменьшалась при использовании *L. rhamnosus* GG [59].

Включение пробиотиков в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* способствует повышению эффектив-

ности эрадикации хеликобактера и уменьшению частоты НЛР, возникающих на фоне АБТ

В последнее десятилетие опубликованы несколько метаанализов, продемонстрировавших положительный эффект от добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori* (Таблица 4).

В 2007 г. был опубликован метаанализ (1671 пациент), в котором оценивалась эффективность добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori*. Объединенный показатель эффективности эрадикации составил 83,6% среди пациентов, получавших дополнительно пробиотики, и 74,8% среди пациентов, которым назначались стандартные режимы эрадикации (схемы, включающие два антибактериальных препарата, как правило амоксициллин и кларитромицин, и

Таблица 4. Метаанализы применения пробиотиков для эрадикации *H. pylori*

Автор, год	Используемые пробиотики	Влияние пробиотиков на частоту эрадикации и возникновения НЛР на фоне эрадикационной терапии
Tong, 2007 [60]	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. rhamnosus</i> LC <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>S. boulardii</i> <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>C. butyricum</i>	Частота эрадикации в группе пробиотиков – 83,6%, в группе стандартной эрадикационной терапии – 74,8% (ОР = 1,84); частота НЛР достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 38,5%; ОР = 0,44)
Zou, 2009 [61]	<i>Lactobacillus</i> spp.	Увеличение вероятности эрадикации в группе пробиотиков (ОР = 1,78) и уменьшение риска НЛР (диареи ОР = 0,23, метеоризма ОР = 0,41 и нарушения вкуса ОР = 0,23)
Wang, 2013 [62]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.	В группе пробиотиков частота эрадикации была выше на 14,8% (ОР = 2,1 – ИТ-анализ; ОР = 2,3 – РР-анализ), а частота НЛР ниже на 15,6% по сравнению с контрольной группой (ОР = 0,305)
Zheng, 2013 [63]	<i>Lactobacillus</i> spp.	Применение пробиотиков сопровождалось увеличением частоты эрадикации на 10% (ОР = 1,14)
Li, 2014 [64]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>S. thermophilus</i> <i>S. boulardii</i>	Улучшение эрадикации (ОР = 1,96 – ИТ-анализ; ОР = 2,25 – РР-анализ), снижение частоты НЛР (ОР = 0,32)
Zhang, 2015 [65]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	В группе пациентов, получавших пробиотики, частота эрадикации составила 82,3% в сравнении с 72,1% в контрольной группе, частота НЛР – 21,44% и 36,27% соответственно (ОР = 0,59)
Gong, 2015 [56]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>S. faecium</i> <i>S. boulardii</i> <i>B. subtilis</i>	Добавление пробиотиков к стандартной терапии увеличило частоту эрадикации на 8,5% и снизило частоту развития НЛР
Lü, 2016 [66]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.	Применение пробиотиков до, во время и/или после стандартной терапии способствовало улучшению эрадикации (ОР = 1,15) и снижало частоту НЛР (ОР = 0,71)
Si, 2017 [67]	Различные штаммы	В группе пробиотиков частота эрадикации была выше на 10,3%, а частота НЛР была ниже на 15,3% по сравнению с контрольной группой
Fang, 2019 [68]	<i>Lactobacillus</i> spp.	У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации была выше, причем тем больше, чем выше доза пробиотика (ОР = 1,36 при использовании высокой дозы) и при более длительном применении (ОР = 1,24); достоверное снижение частоты диареи (ОР = 0,30)
Shi, 2019 [70]	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Saccharomyces</i> spp.	Увеличение вероятности эрадикации в группе пробиотиков (ОР = 1,14) и снижение частоты НЛР (ОР = 0,47)

ингибитор протонной помпы). Следует отметить, что частота НЛР (особенно диареи) была достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 39%), а вероятность возникновения нежелательных эффектов эрадикационной терапии на фоне дополнительного назначения пробиотиков снизилась на 56% (ОР возникновения НЛР = 0,44) [60].

Еще один метаанализ, посвященный оценке влияния добавления лактобактерий в стандартные режимы эрадикации *H. pylori* на частоту эрадикации и частоту возникновения НЛР на фоне антихеликобактерного лечения, был опубликован в 2010 г. [61]. В метаанализ было включено 8 рандомизированных исследований (1372 пациента). При проведении анализа у всех пациентов, подлежащих лечению, объединенная частота эрадикации *H. pylori* составила 82,3% и 76,9% в группе применения лактобактерий и плацебо соответственно, а отношение шансов (ОШ) составило 1,78. Общая частота НЛР составила 30,8% на фоне добавления пробиотиков к эрадикационной терапии и 42,2% при использовании плацебо (ОШ = 0,49). На фоне применения лактобактерий отмечалась меньшая частота развития диареи, вздутия живота и нарушений вкуса [61].

В метаанализ, выполненный Wang и соавт. (2013 г.), было включено 10 исследований (1469 пациентов; 9 исследований у взрослых, 1 исследование у детей) [62]. В анализ включались исследования, в которых сравнивалась эффективность стандартной терапии (ингибитор протонной помпы, 2 антибиотика и плацебо) и стандартная терапия с добавлением лактобактерий или бифидобактерий. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших пробиотики, была достоверно выше (83%) по сравнению со стандартным лечением (68%). Кроме того, использование пробиотиков позволило уменьшить частоту НЛР в 2 раза (15% vs 31%; ОШ = 0,305) [62].

Представляют интерес результаты метаанализа 7 исследований с участием 508 детей (2014 г.) [64]. В этих исследованиях сравнивались эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы эрадикации с пробиотиками (лактобактерии, бифидобактерии, *S. thermophilus* или *S. boulardii*) и без них. У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации составляла 78,1%, а частота НЛР – 21,7%. В группе детей, получавших стандартную терапию без пробиотиков, эрадикация *H. pylori* была достигнута в 66,7% случаев, а частота НЛР составила более 40% [64].

В крупном метаанализе (45 РКИ, 6997 пациентов) было показано, что добавление пробиотиков способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* с 72,1% до 82,3% [65]. Кроме того, в группе пациентов, получавших пробиотики, частота НЛР (21,4%) была ниже по сравнению со стандартной терапией без пробиотиков (36,3%) (ОР = 0,59; $p < 0,001$). Также было установлено, что дополнительное использование пробиотиков практически не влияло на комплаентность пациентов (ОР = 0,98; $p = 0,889$) [65].

В метаанализе, опубликованном в 2015 г. Gong Y. и соавт. (23 РКИ, 3900 пациентов), было показано, что тройная терапия в сочетании с пробиотиками позволяла добиться эрадикации *H. pylori* в 80,7% случаев, в то время как эффективность трехкомпонентной терапии

без пробиотика составляла 72,3% (ОШ = 0,58) [56]. Пробиотики уменьшали частоту развития тошноты (7% vs 11,9%), диареи (6,3% vs 14,7%), болей в эпигастрии (8,9% vs 11,7%), рвоты (2,5% vs 7,2%) и кожной сыпи (3,8% vs 11,5%) [56].

В 2019 г. был опубликован метаанализ, посвященный эффективности добавления лактобактерий к трехкомпонентной эрадикационной терапии у детей. В него были включены 5 исследований (484 пациента). Объединенный ОР эрадикации в группе применения лактобактерий составил 1,19. При проведении подгруппового анализа оказалось, что при применении больших доз лактобактерий объединенный ОР эрадикации составил 1,36 vs 1,08 при применении малых доз. Также на частоту эрадикации влияла длительность использования пробиотиков: объединенный ОР был равен 1,24 при длительном применении и 1,17 при коротких курсах. Также было установлено, что использование *Lactobacillus* spp. статистически значимо сокращает частоту развития диареи (ОР = 0,30) [68].

Что касается длительности применения пробиотиков в схемах эрадикационной терапии, то только в одном метаанализе подчеркнута необходимость использования пробиотиков в течение более 2 недель [69].

Таким образом, в более чем 10 метаанализах было установлено, что использование пробиотиков в качестве дополнительной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* приводит к повышению эффективности лечения и уменьшению частоты НЛР при эрадикационной терапии [60–70].

Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихт V, 2017 г.): только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в снижении частоты НЛР при проведении эрадикации *H. pylori*

Положительные эффекты пробиотиков при лечении инфекций, ассоциированных с *H. pylori*, были отмечены в рекомендациях по диагностике и лечению *H. pylori* инфекции – Маастрихт IV (2012 г.), подготовленных Европейской группой по изучению *H. pylori* инфекции [71]. В данных рекомендациях впервые было предложено при проведении эрадикации *H. pylori* использовать совместно с антибиотиками пробиотики в качестве дополнительной терапии из-за их способности повышать эффективность лечения и уменьшать частоту НЛР [71]. Два утверждения в Маастрихт V (2017 г.) касаются пробиотиков [53]:

Только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в снижении частоты нежелательных эффектов при проведении эрадикации *H. pylori* (Утверждение 9).

Только определенные пробиотики могут иметь положительный эффект на эрадикацию *H. pylori* (Утверждение 10).

В то же время пока остаются без ответа несколько вопросов, касающихся применения пробиотиков в качестве дополнительной терапии при эрадикации *H. pylori*, а именно: какие конкретно штаммы должны использоваться (наибольшая доказательная база имеется для

представителей *Lactobacillus* spp. и *S. boulardii*), дозы пробиотиков, длительность дополнительной пробиотической терапии, географические различия и влияние образа жизни (диетические предпочтения, употребление алкоголя или курение) на эффективность и безопасность схем эрадикационной терапии *H. pylori* [53].

Заключение

Нарушения со стороны ЖКТ, нередко с развитием ААД, являются самыми частыми НЛР, возникающими на фоне АБТ. Результаты многочисленных клинических

исследований и метаанализов подтверждают высокую эффективность пробиотиков для профилактики развития НЛР со стороны ЖКТ, включая ААД, в амбулаторной практике как у взрослых пациентов, так и у детей. Кроме того, совместное назначение пробиотиков с антибиотиками при лечении состояний, ассоциированных с *H. pylori*, улучшает переносимость антихеликобактерной терапии и повышает ее эффективность. Следует помнить, что применение пробиотиков для профилактики НЛР и ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика.

Литература

- Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2(4):421-429. DOI: 10.1517/14740338.2.4.421
- Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2000;22(3):237-249. DOI: 10.2165/00002018-200022030-00007
- Nassar N.N., Gregg C.R. Esophageal Infections. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 1998;1(1):56-63. DOI: 10.1007/s11938-998-0009-7
- Mahon B.E., Rosenman M.B., Kleiman M.B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr.* 2001;139(3):380-384. DOI: 10.1067/mpd.2001.117577
- Kanner E.V., Gorelov A.V., Krutikhina S.B. Antibiotic-associated diarrhea in children: a modern view of the problem. *Medicinskij sovet.* 2017;1:226-230. Russian. (Каннер Е.В., Горелов А.В., Крутихина С.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет.* 2017;1:226-230.)
- Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA.* 2017;30(10):46-47. DOI: 10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 1998;16(5):292-307. DOI: 10.1159/000016879
- Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl. 2):S144-S157. DOI: 10.1086/428055
- Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):111-118. DOI: 10.1517/14740330802527984
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):702-710. DOI: 10.1086/514958
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1992;15:573-581. DOI: 10.1093/clind/15.4.573
- Osadchuk M.A., Svistunov A.A. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2014;13(1):102-108. Russian. (Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):102-108.)
- Mitchell D.K., Van R., Mason E.H., Norris D.M., Pickering L.K. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(6):514-519. DOI: 10.1097/00006454-199606000-00008
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* 1999;135(5):564-568. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70053-3
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L., et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* 1999;104(5):e64. DOI: 10.1542/peds.104.5.e64
- Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O., et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):22-26. DOI: 10.1097/00005176-200307000-00004
- La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Inì G., et al. [Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study]. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):447-452. PMID: 14608267
- Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiya A., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int.* 2003;45(1):86-90. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2003.01671.x
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583-590. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x
- Damrongmanee A., Ukarapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):513-517. PMID: 17427529
- Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):154-161. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x
- Bargozzi E., Gaiuzzi M., Meneghin F., Ramponi G., Zuccotti G., Cardile S., et al. Antibiotic associated diarrhea in children: What happens in real life? *Digestive and Liver Disease.* 2013;45:e263-e311. DOI: 10.1016/j.dld.2013.08.150
- Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granström G., Lagergren L., et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective

- study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(1):43-50. DOI: 10.1093/jac/47.1.43
24. Peeters T.L., Matthys G., Depootere I., Cachet T., Hoogmartens J., Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol.* 1989;257:470-474. DOI: 10.1152/ajpgi.1989.257.3.G470
 25. Caron F., Bouaniche M., Delatour F., Ducrotte P., Torlotin J.C., Denis P., et al. B. Effects of two oral erythromycin ethylsuccinate formulations on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:1796-800. PMID: 8843283
 26. Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment and prevention options. *Antibiotiki i himioterapija.* 2004;49(10):26-29. Russian. (Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия.* 2004;49(10):26-29.)
 27. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007;1:56-66. DOI: 10.1038/ismej.2007.3
 28. Sjölund M., Tano E., Blaser M.J., Andersson D.I., Engstrand L. Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1389-1393. DOI: 10.3201/eid1109.050124
 29. Jakobsson H., Wreiber K., Fall K., Fjellstad B., Nyrén O., Engstrand L. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:757-763. DOI: 10.1080/00365540701299608
 30. Löfmark S., Jernberg C., Jansson J.K., Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and longterm persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1160-1167. DOI: 10.1093/jac/dkl420
 31. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol.* 2008;6(11):e280. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280
 32. Zaura E., Brandt B.W., Teixeira de Mattos M.J., Buijs M.J., Caspers M.P., Rashid M.U., et al. Same Exposure but Two Radically Different Responses to Antibiotics: Resilience of the Salivary Microbiome versus Long-Term Microbial Shifts in Feces. *MBio.* 2015;6(6):e01693-15. DOI: 10.1128/mBio.01693-15
 33. Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018;3(11):1255-1265. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
 34. Castagliuolo I., Riegler M.F., Valenick L., LaMont J.T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun.* 1999;67:302-307. PMID: 9864230
 35. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1361
 36. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., Bartolozzi F., Capelli G., Gasbarrini G., et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(8):1461-1467. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01318.x
 37. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ.* 2006;175(4):377-383. DOI: 10.1503/cmaj.051603
 38. Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006;149(3):367-372. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.053
 39. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3
 40. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman 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. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
 41. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
 42. McFarland L.V. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes.* 2015;6(2):189-194. DOI: 10.3920/BM2014.0034
 43. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
 44. Szajewska H., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149-1157. DOI: 10.1111/apt.13404
 45. Jafarnejad S., Shab-Bidar S., Speakman J.R., 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. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):502-513. DOI: 10.1177/0884533616639399
 46. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
 47. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1889-1900. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 48. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhuis R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2017;6(4). pii: E21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021
 49. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
 50. WGO Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2012. Available at: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics. Accessed 20.10.2019.
 51. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495-506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081
 52. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garish J., et al.; World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017. Available at:

- www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english. Accessed 20.10.2019.
53. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 54. Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.P., Girard L., Baumann R., Zelger G., et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(3):216-219. PMID: 11981460
 55. Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G. Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13(6):572-576. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x
 56. Gong Y., Li Y., Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6530-6543. PMID: 26131283
 57. Bulgakov S.A. Side effects of antihelicobacter therapy. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2006;14:20-23. Russian. (Булгаков С.А. Побочные эффекты при антихеликобактерной терапии. *Альманах клинической медицины*. 2006;14:20-23.)
 58. Marteau P., Rambaud J.C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol Rev*. 1993;12:207-220. DOI: 10.1111/j.1574-6976.1993.tb00019.x
 59. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M., et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1-7. DOI: 10.1159/000051865
 60. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155-168. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
 61. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97-107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
 62. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium* containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25-32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
 63. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445-453. DOI: 10.4321/s1130-01082013000800002
 64. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., Chen S.Y., Xie Y.T., Deng Y., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153-161. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
 65. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345-4347. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 66. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
 67. Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of *Helicobacter pylori*. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(10):752-759. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009
 68. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7-16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z
 69. Lv Z., Wang B., Zhou X., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707-716. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 70. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 71. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., et al.; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084