

Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова, Чебоксары

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний, составляя 60–65% всей гинекологической патологии [1–3].

В Российской Федерации это вторая по значимости (после кровотечений) причина госпитализации в гинекологические отделения, а затраты на их диагностику и лечение составляют 50–60% от всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [4, 5]. Общее число пациенток с данным диагнозом достигает 1 млн ежегодно.

К ВЗОМТ относится весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин. Они могут быть представлены как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их сочетаниями [1–3].

ВЗОМТ – одна из наиболее распространенных групп заболеваний, встречающихся среди женщин репродуктивного возраста [1]. За последнее десятилетие во всех странах мира отмечается рост ВЗОМТ до 10–15% в общей популяции женщин репродуктивного периода и на 25% – у применяющих внутриматочные контрацептивы [6].

Актуальность проблемы обусловлена прежде всего тем, что инфекции из данной группы сопровождаются рядом значимых для здоровья женщины отдаленных последствий. Среди пациенток, перенесших эпизод ВЗОМТ, отмечается повышенный риск бесплодия, внематочной беременности, развития хронических тазовых болей и рецидива инфекции [7, 8].

Значимость инфекционного фактора

В акушерстве, гинекологии и неонатологии инфекционные заболевания занимают особое место [1]. В своей практической деятельности российский акушер-гинеколог около 70% рабочего времени тратит на решение и преодоление инфекционных проблем: от ВЗОМТ и профилактики послеродовых и перинатальных инфекционных заболеваний до вагинитов и бактериальных вагинозов [9].

Для ВЗОМТ характерна полимикробная этиология с преобладанием возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (60–70% случаев), – хламидий (*Chlamydia trachomatis* – 25–30%) и гонококков (*Neisseria gonorrhoeae* – 25–50%). Вызывать ВЗОМТ способны *Trichomonas vaginalis* и микоплазменная инфекция (*Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*). Кроме них причиной воспаления могут быть ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры [3, 6, 8, 10].

Рациональная фармакотерапия: проблемы и решения

Современная терапия ВЗОМТ немыслима без применения разных антибактериальных средств. В клинической практике для лечения ВЗОМТ используется несколько классов антимикробных препаратов, как правило, применяющихся в комбинациях, – это β-лактамы (ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины), макролиды, фторхинолоны, линкозамиды, аминогликозиды, тетрациклины, нитроимидазолы [3, 6, 11].

Однако к назначению антибактериальных препаратов необходимо подходить обдуманно, помня о возможности развития многочисленных побочных реакций, одной из которых является развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД), развивающейся приблизительно у 25% больных, получающих антибиотики [13–16].

Антибиотикоассоциированная диарея

Под ААД понимают не менее трех эпизодов неоформленного стула на протяжении 2 последовательных и более дней на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 1 мес после их приема [17–20].

Наиболее часто ААД развивается в результате избыточного роста бактерий при подавлении облигатной кишечной микрофлоры антибактериальными препаратами. Этиологическим фактором развития такой диареи являются *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.

Варианты

Выделяют два основных клинических варианта ААД: идиопатическую и диарею, ассоциированную с инфекцией *C. difficile*, или псевдомембранозный колит, на который приходится от 10 до 20% всех случаев ААД [13, 18].

В качестве причин развития ААД в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, но ее развитие возможно и при парентеральном и даже трансвагинальном применении [14, 22].

Диарею, вызываемую анаэробной флорой, способны провоцировать почти все антибиотики, кроме ванкомицина [21]. Наиболее частые случаи псевдомембранозного колита зарегистрированы на фоне применения цефиксима (15–20%), ингибиторозащищенного амоксициллина (10–25%), ампициллина или клиндамицина (5–10%), реже – при использовании других цефалоспоринов (2–5%), макролидов (эритромицин, кларитромицин), тетрациклинов, фторхинолонов (1–2%) [13, 18–20].

Дополнительный риск

Риск развития псевдомембранозного колита возрастает при использовании одновременно нескольких ан-

тибиотиков, длительном курсе антибиотикотерапии, применении высоких доз антибиотиков, длительной госпитализации и пребывании в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции *C. difficile* [14, 22–24].

К другим факторам риска формирования псевдомембранозного колита относятся женский пол, пожилой возраст, коморбидные и иммунодефицитные состояния (заболевания органов пищеварения, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, аспирационная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, дивертикулярная болезнь, остеомиелит, кандидозы, ВИЧ-инфекция и др.), инвазивные процедуры и оперативные вмешательства на органах брюшной и грудной полости [22–24].

В последние годы к факторам риска развития *C. difficile*-ассоциированной инфекции стали относить ожирение [25], прием антидепрессантов [26], ингибиторов протонной помпы [24] и H₂-гистаминоблокаторов [27].

ААД относится к госпитальным инфекциям, так как основная масса эпизодов диареи, обусловленной *C. difficile*, представляет собой случаи внутрибольничной диареи. Дополнительным фактором внутрибольничного распространения инфекции *C. difficile* служит заражение фекально-оральным путем (перенос медицинским персоналом или при контакте между больными). Возможно также заражение при эндоскопическом исследовании [13].

Амбулаторная практика

В последнее время ААД все чаще стала развиваться среди здоровых лиц, получающих лечение в амбулаторно-поликлинических условиях [14, 24]. Риск развития идиопатической ААД прежде всего зависит от дозы применяемого антибактериального препарата.

Проявления

Клиническая симптоматика не имеет специфических особенностей. Как правило, отмечается нерезко выраженное послабление стула. Заболевание протекает без повышения температуры тела и лейкоцитоза в крови и не сопровождается появлением патологических примесей в кале (крови и лейкоцитов). При эндоскопическом исследовании отсутствуют воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки. В большинстве случаев идиопатическая ААД не приводит к развитию осложнений.

При псевдомембранозном колите отмечается стул 10–20 раз в сутки, обильный, водянистый, без запаха, с прожилками сине-зеленого гноя. Диарея сопровождается абдоминальными болями, лихорадкой (до 38–39°C), высоким лейкоцитозом (до 10–20×10⁹/л). Экссудативная энтеропатия, вызывающая потерю белка через кишечник, часто является причиной развития гипоальбуминемии и отеков. При эндоскопическом обследовании сигмовидной кишки обнаруживаются повреждения слизистой оболочки, ее деструкция и образование так называемых псевдомембран (желто-зеленоватых бляшек фибрина), а при микроскопическом исследовании кала – большое количество лейкоцитов.

У пожилых и ослабленных больных заболевание протекает тяжело, нередко с летальным исходом. В отдельных случаях вся слизистая оболочка может покрываться слоем наложений, плотно с ней связанных. Из-за гнойного расплавления пленки могут отторгаться и обнажается изъязвленная поверхность. При легком течении псевдомембранозного колита обнаруживаются признаки катарального воспаления – полнокровие и отек слизистой кишечника.

Актуальность проблемы ААД и псевдомембранозного колита в настоящее время обусловлена появлением

новых вирулентных, резистентных к лечению штаммов *C. difficile*.

По данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в США [28], нозокомиальная инфекция, которая вызвана *C. difficile*, занимает третье место среди нозокомиальных инфекций, уступая лишь инфекции в области хирургического вмешательства и незначительно катетерассоциированным инфекциям мочевыводящих путей, значительно превосходя катетерассоциированные инфекции кровотока и вентиляторассоциированную пневмонию.

Высокая распространенность ААД предполагает целесообразность разработки эффективных мер ее профилактики.

Профилактика

В последних систематических обзорах и метаанализах [29, 30] исследований, размещенных в Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований [Cochrane Central Register of Controlled Trials), базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL, DARE, CENTRAL, PubMed, AMED, MANTIS, TOXLINE, ToxFILE, NTIS, AGRICOLA, базе данных по прикладной и современной медицине (Allied and Complementary Medicine Database), Web of Science] оценки эффективности и безопасности пробиотиков в профилактике возникновения ААД у детей и взрослых пациентов, получающих антибиотики показано, что профилактическое применение пробиотиков приводит к значительному снижению частоты развития ААД без повышения частоты возникновения клинически значимых нежелательных явлений.

В рекомендациях WGO (World Gastroenterology Organization, Всемирной организации гастроэнтерологов), опубликованных в 2011 г., отмечено, что для профилактики и лечения ААД доказана эффективность только двух пробиотиков: *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG [31]. На сегодняшний день наиболее эффективным пробиотиком для профилактики ААД является *S. boulardii* [32, 33].

Энтерол®

В РФ пробиотик *S. boulardii* представлен препаратом Энтерол®, рекомендованным рядом международных профессиональных медицинских ассоциаций, таких как WGO, NICE (British National Institute for Health and Clinical Excellence), ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), Iberic-Latin American Guidelines (Испания, Португалия и Латинская Америка) [34].

Дрожжевые грибы *S. boulardii* не разрушаются под воздействием кислой среды желудка и обладают генетически детерминированной устойчивостью ко всем группам антибиотиков в концентрациях, намного более высоких, чем обычно применяемые в терапевтической практике. При одновременном приеме с антибиотиками, активными в отношении анаэробов, жизнеспособные *S. boulardii* выделяются с калом. При этом количество жизнеспособных *S. boulardii* даже увеличивается – фактически в 2 раза [35], что позволяет использовать *S. boulardii* одновременно с антибактериальной терапией, например с антихеликобактерными средствами при комплексной терапии язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [36].

Особенности

Штамм *S. boulardii* тропического происхождения, выделенный из кожуры некоторых тропических плодов, обладает оптимальной температурой развития выше 30°C, что соответствует температурным параметрам в просвете кишечника. После приема единичной дозы *S. boulardii* сохраняются в кишечнике человека 36–60 ч. При курсовом (ежедневном) приеме устойчивая кон-

центрация достигается в течение 3 дней и поддерживается на постоянном уровне в течение всего времени приема препарата [13, 17].

Для профилактики диареи препарат *S. boulardii* (Энтерол®) может использоваться с 1-го дня антибиотикотерапии независимо от времени приема антибиотиков, однако интервал между приемом антибиотиков и пробиотиков, содержащих бактерии, должен составлять не менее 6 ч.

Основные эффекты

Профилактическое действие *S. boulardii* обусловлено целым рядом эффектов:

1. Иммуномодулирующим – улучшение местной иммунной защиты посредством увеличения продукции секреторного иммуноглобулина А и мукозной слизи в кишечнике [37, 38].

2. Цитопротективным и трофическим – обусловленные синтезом полиаминов (спермина и спермидина) [37, 39].

3. Регуляции пищеварения – увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, тормозящих развитие условно-патогенных штаммов в кишечнике, в результате чего улучшается пристеночное пищеварение, угнетаются гнилостные процессы в кишечнике, подавляется синтез аммиака, ароматических аминов, эндогенных канцерогенов [40].

4. Противовоспалительным – снижение выработки провоспалительных цитокинов [41–43].

5. Нормализации нарушений кишечного микробиоценоза [44].

Лабораторные и клинические исследования показывают высокую биологическую эффективность препарата *S. boulardii* (Энтерол®): прием Энтерола снижает

риск развития ААД в 2 раза, а вероятность возникновения ААД, ассоциированной с *C. difficile*, – в 3 раза [45].

Препарат *S. boulardii* (Энтерол®) совместно с антибактериальными препаратами (ванкомицин или метронидазол), подавляющими рост популяции *C. difficile*, используется в комплексном лечении псевдомембранозного колита.

Лечебный эффект *S. boulardii* обусловлен:

1. Прямым антимикробным действием *S. boulardii* не только в отношении *C. difficile*, но и других микроорганизмов, способных вызвать ААД (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis* и др.) [22, 32, 34, 46].

2. Антитоксическим действием *S. boulardii*, обусловленным синтезом протеолитического фермента протеазы, которая расщепляет вырабатываемые *C. difficile* токсины А, В и фосфатазы, дефосфорилирующей эндотоксины *E. coli* [47–49].

3. Антисекреторным действием *S. boulardii*, связанным с продукцией белка, который не обладает протеолитической активностью, но способен ингибировать синтез циклического аденозинмонофосфата, что ведет к снижению секреции воды и электролитов в просвет кишечника и уменьшению диареи [47, 50].

Безопасность

Безопасность применения препарата Энтерол® для профилактики и лечения ААД обусловлена тем, что *S. boulardii* не образует колоний в просвете кишечника, не проникают за пределы кишечной трубки в мезентериальные лимфоузлы и другие органы, не вызывают гистологических изменений слизистой оболочки кишечника и полностью выводятся из организма через

2–5 дней после прекращения приема препарата [22, 34, 46, 51].

Многочисленные исследования демонстрируют высокий уровень безопасности *S. boulardii* и эффективности для профилактики [22, 52–58] и лечения [22, 34, 46, 59, 60] ААД в педиатрической практике.

Режим применения

Каждая доза (250 мг) препарата Энтерол® содержит примерно 5 млрд жизнеспособных клеток *S. boulardii*. Для профилактики ААД препарат Энтерол® назначается в суточной дозе 1 капсула 2 раза в сутки на протяжении 7–10 дней. В комплексном лечении псевдомембранозного колита препарат Энтерол® назначается в суточной дозе 1 г (2 капсулы 2 раза в сутки) на протяжении 3–4 нед.

Профилактика ААД любой этиологии при лечении ВЗОМТ заключается прежде всего в рациональном использовании антибактериальных препаратов, а также одновременном включении в схемы лекарственной терапии доказательно эффективных пробиотиков, снижающих риск развития ААД и других нарушений кишечного микробиоценоза.

Литература

1. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. *Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие.* М., 2002.
2. Яглов В.В., Прилепская В.Н. *Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога. Гинекология.* 2007; 3: 18–21.
3. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Остроумова М.В. Подходы к рациональному выбору антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология.* 2010; 3: 6–11.
4. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Тяжелые бактериальные инфекции в акушерстве и гинекологии. *Инфекции и антимикробная терапия.* 2004; 3: 89–92.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. *Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. Инфекции и антимикробная терапия.* 2004; 3: 80–8.
6. *Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов. Методическое руководство для врачей.* Под ред. В.Е.Радзинского, Р.С.Козлова, А.О.Духина. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2013.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. *Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций. Гинекология.* 2004; 6: 14–7.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Чилова Р.А. *Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия. Пособие для врачей.* М., 2006.
9. *Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии. II Общероссийский конгресс с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии».* <http://www.remedit.ru/news/detail.php?ID=51085>
10. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н., Смоленов И.В. *Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004; 2: 193–9.
11. Яковлев С.В. *Инфекции в акушерстве и гинекологии. Гинекология.* 2002; 6: 246–9.
12. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.* М., 2007.
13. Шульпекова Ю.О. *Антибиотикоассоциированная диарея. Врач.* 2009; 3: 30–4.
14. Лузина Е.В., Ларева Н.В. *Ассоциированная с антибиотиками диарея в клинической практике. Терапевтический архив.* 2013; 2: 85–8.

15. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение.* СПб.: СпецЛит, 2013.
16. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Внутренние болезни. Гастроэнтерология.* СПб.: СпецЛит, 2013.
17. Шифрин О.С. *Антибиотикоассоциированные поражения кишечника. Справочник поликлинического врача.* 2005; 4: 38–41.
18. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. *Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007; 3: 65–70.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. *Антибиотикоассоциированная диарея. Cons. Med.* 2007; 6: 1–6.
20. Костюкевич О.И. *Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность. Рус. мед. журн.* 2009; 7: 459–63.
21. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. *К вопросу выбора антибиотика для госпитального формуляра. Cons. Med.* 2013; 12: 18–23.
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. *Применение Saccharomyces boulardii в современной клинической практике. Cons. Med.* 2013; 8: 38–44.
23. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. *Антибиотикоассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архив внутренней медицины.* 2013; 2: 46–53.
24. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM et al. *Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 Through 2011. JAMA Intern Med* 2013; 173 (14): 1359–67.
25. Bishara J, Farah R, Mograbi J et al. *Obesity as a risk factor for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis* 2013. <http://antibiotic.ru/index.php?article=2323>
26. Rogers MA, Greene MT, Young VB et al. *Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. BMC Med* 2013; 11 (1): 121.
27. Tleyjeh IM, Abdulbak AA, Riaz M et al. *The Association between histamine 2 receptor antagonist use and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One* 2013; 8 (3). <http://antibiotic.ru/index.php?article=2312>
28. *Surgical sites top list of hospital-acquired infections. ID Week* 2013. Abstract 497. <http://antibiotic.ru/index.php?article=2369>
29. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ et al. *Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med* 13 2012. <http://antibiotic.ru/index.php?article=2273>
30. Hempel S, Newberry SJ, Maber AR et al. *Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA* 2012; 307 (18): 1959–69.
31. *World Gastroenterology Organization. Probiotics and prebiotics: Practice Guideline 2011.* <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
32. McFarland LV. *Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J Gastroenterol* 2010; 16 (18): 2202–22.
33. Kee VR. *Clostridium difficile infection in older adults: a review and update on its management. Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10 (1): 14–24.
34. Антоненко О.М. *Современная пробиотическая терапия в педиатрии с позиций доказательной медицины. Cons. Med. Педиатрия (Прил.).* 2013; 1: 44–7.
35. Буторова Л.И., Калинин А.В. *Применение энтерола в клинической практике: механизмы действия и показания. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005; 5: 34–7.
36. Malfertbeiner P, Megraud F, O'Morain C et al. *Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut* 2012; 61: 646–64.
37. Jahn HU, Ullrich R, Schneider T et al. *Immunological and trophic effects of Saccharomyces boulardii on the small intestine in healthy human volunteers. Digestion* 1996; 57: 95–104.
38. Buts JP. *Twenty-five years of research on Saccharomyces boulardii trophic effects: updates and perspectives. Dig Dis Sci* 2009; 54: 15–8.

39. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 1994; 36: 522–7.
40. Oirard-Pipau F, Pompei A, Schneider S et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *S. boulardii*. *Microb. Ecology Health Dis* 2002; 14: 220–7.
41. Daban S. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterobacterial *Escherichia coli* induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003; 71 (2): 766–73.
42. Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem* 2006; 281: 24449–54.
43. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (8): 826–33.
44. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian J Pediatr* 2009; 46 (6): 491–6.
45. Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1285–7.
46. Корниенко ЕА. Механизмы воздействия антибиотиков на кишечник, роль Энтерола в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Фарматека*. 2010; 2: 33–7.
47. Pothoulakis C, Kelly C, Joshi M. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A and enterotoxigenicity in rat ileum. *Gastroenterol* 1993; 103: 1108–15.
48. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 64: 5225–32.
49. Buts JP, Dekeyser N, Stilmant C et al. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res* 2006; 60: 24–9.
50. Czerucka D, Roux I, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue-mediated adenosine 3'5' cyclic monophosphate induction in intestinal cells. *Gastroenterol* 1994; 106: 65–72.
51. De Vrese M, Marteau PR. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *J Nutr* 2007; 137 (3 Suppl. 2): 803–11.
52. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004827.
53. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–72.
54. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175: 377–83.
55. Jones K. Probiotics: preventing antibiotic-associated diarrhea. *J Spec Pediatr Nurs* 2010; 15 (2): 160–2.
56. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827.
57. Kaminska E. Effectiveness and safety of probiotics in children on the basis of clinical trials. *Med Wieku Rozwoj* 2012; 16 (3): 240–51.
58. Vandenplas Y, de Greef E, Devreker T et al. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15 (3): 251–62.
59. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (3): 253–65.
60. Shan LS, Hou P, Wang ZJ et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes* 2013; 4 (4): 329–34.