

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., доцент Педанова Е. А.

Реферат

«Современные международные и национальные рекомендации по выбору
антибиотика и пробиотика в педиатрической практике»

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

Красноярск

2019 г

14.06.19
М. О.
Душанина
13.06.19
Душанина -

Для большинства цивилизованных стран развивающаяся медицинская технология – антибиотикотерапия – приобрела самостоятельное значение, высоковостребована и актуальна. Довольно давно был установлен приоритет антибиотиков в лечении различных инфекционных и воспалительных заболеваний. В настоящий момент он не подвергается сомнению, но при этом высвечивается множество проблем, с которыми сталкивается современное общество [1–5]. Например, систематическая подготовка научных данных по изучению системных антибиотиков широкого спектра действия выявила дополнительные медицинские риски для больных: возможность формирования антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, токсических осложнений, суперинфекции и патологических симбиозов кишечника [6–8].

Как в западноевропейских странах, так и в Российской Федерации растет осознание важности проблемы развития антимикробной резистентности, что отражено в резолюциях Генеральной Ассамблеи ООН, Всемирной ассамблеи здравоохранения и проекте документа Минздрава России «Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» [9, 10]. Связано это с целым рядом обстоятельств. Во-первых, довольно давно была установлена прочная и прямая связь между первым применением антибиотиков и формированием устойчивости к ним, что, по сути, отражает физиологическую реакцию микроорганизмов на возникшую угрозу. Во-вторых, огромное число исследований подтвердило селекцию лекарственно-устойчивых микроорганизмов при чрезмерном и нерациональном использовании антибиотиков. Понятно, что этот процесс, растянутый во времени, в конечном итоге приводит к нарушению предела стабильности, воспроизводимости и восприимчивости экосистемы кишечника [11–14].

Серьезное изучение последовательных механизмов возникающего микроразбиологического дисбаланса и прочих нарушений в более длительной перспективе пока не завершено. Согласно ряду исследований в сфере нарушений, касающихся количества, распространения и типов фекальной микрофлоры у пациентов, получающих антибиотики, неконтролируемый дисбаланс однозначно ассоциирован с изменениями количественного анализа структуры фекального микробного пейзажа, который подтверждает антибиотикоопосредованную индукцию дисбиоза [15–18]. Последний характеризуется значительным снижением концентрации естественных доминирующих групп бактерий со сдвигом распространенности множественно-устойчивых нетипичных штаммов. Более того, под воздействием антибиотиков зачастую происходят трансформации отдельных видов транзитной флоры с наличием возникших факторов патогенности: увеличением адгезивности, высокой биохимической активностью и продукцией энтеротоксинов. Помимо этого доказано, что антибиотики вызывают четкие изменения физико-химического состава слизистого слоя вплоть до деструктуризации муцинов, при этом уменьшается толщина внешнего и внутреннего слоя слизи, повышается интестинальная проницаемость, возникает

патологическая транслокация токсинов и кишечной аутофлоры в лимфу и системный кровоток. Впоследствии организм испытывает метаболический стресс с дальнейшим развитием метаболического дефицита, нарушением функциональной состоятельности межклеточных контактов эпителиального барьера со снижением его целостности и восприимчивости к инфекциям [19]

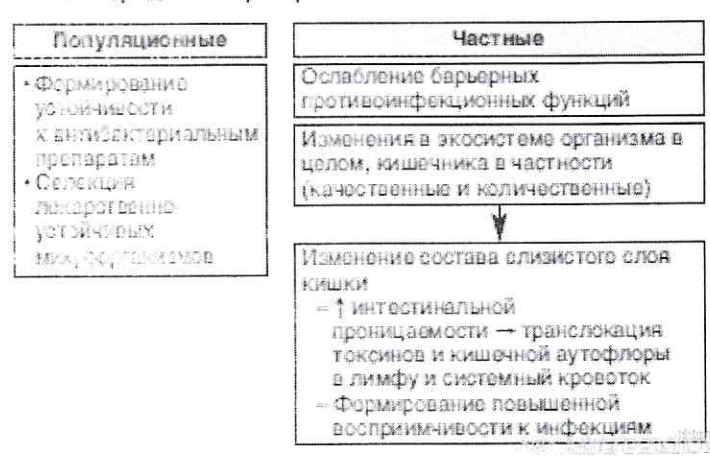
(рис. 1). Знание этого фактора (триггерного воздействия антибиотиков) очень важно для врача первичного звена, постоянно работающего с пациентом, потому что его роль по предупреждению данных патологических состояний переоценить невозможно. Тактической сложностью для специалиста любого профиля является тот факт, что к пациенту

необходимо использовать персонифицированный подход, другими словами – индивидуализация терапии по-прежнему должна оставаться элементом врачевания каждого врача [20]. В соответствии с принятыми международными и национальными рекомендациями риски формирования побочных эффектов антибиотиков в отношении интестинальной микрофлоры можно минимизировать, используя некоторые технологические приемы с антибиотикорезистентными пробиотиками, пребиотиками и энтеросорбентами [21–23].

В настоящий момент недостаточно накопленных научных данных по эпидемиологии, спектру клинических проявлений, патогенезу побочных эффектов на антибиотикотерапию у детей [24]. Однако ученые единодушно признают, что безопасность большинства общеупотребительных антибиотиков зависит от наличия обоснованных показаний к их назначению, выбранного класса, дозы, продолжительности лечения и использования современных оптимальных лекарственных форм с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. Такие четкие и понятные критерии, основанные на доказательной медицине (которая прочно укоренилась в европейском здравоохранении как идеология) рекомендованы альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов России «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторно-поликлинической практике» [25].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, любой нежелательный ответ организма на препарат, принимаемый в рекомендуемых дозах, может считаться неблагоприятной лекарственной реакцией. Основным потенциальным побочным эффектом, связанным с приемом антибиотиков, является диарея, имеющая самостоятельные нозологические формы естественного течения: антибиотикоассоциированная (неинфекционная) диарея (ААД) и антибиотикоассоциированный колит (острое инфекционное заболевание) с его крайним проявлением в виде фульминантного псевдомембранозного колита [26,

Рис. 1. Общие последствия нерационального применения антибактериальных препаратов.



27]. Объективная статистика о частоте встречаемости ААД в детской популяции отсутствует, а те данные, которые приводятся, варьируют в широких пределах (11–40%). Имеющиеся сведения о клинической картине, анамнезе, лечении, исходах госпитализации детей с ААД довольно скудны и спорны [28]. Обзор эпидемиологической информации с выделением факторов повышенного риска антибиотикоассоциированных состояний нельзя считать критическим, порой их сложно интерпретировать, потому что при описании клинических аспектов диарей, как правило, не учитываются фармакокинетические особенности препарата, разовая доза, длительность курса лечения, способ введения.

Современные данные дают основание предположить, что при развитии разных форм ААД внутрипросветные и тканевые механизмы не обеспечивают кооперативное взаимодействие между собой, а следовательно, и целостность гистоархитектоники слизистой оболочки кишечника с ее устойчивостью к фактору агрессии. Дисрегуляция рассматриваемого механизма ассоциирована с уровнем собственных повреждающих эффектов антибиотиков (аллергические, токсические и фармакологические), метаболических и микробиологических изменений кишечника (расстройства моторики, энтерогепатическая дисфункция желчных кислот, избыточный рост потенциально патогенной флоры в тонкой и толстой кишке и др.), нарушений микроциркуляции и кровотока [29, 30]. При этом следует подчеркнуть, что в данной модели генеза ААД признается потенциальное значение фонового состояния пищеварительной системы (с физиологическими условиями или функциональными нарушениями), что в значительной мере и определяет благоприятный или неблагоприятный прогноз ААД.

Представлено множество работ, свидетельствующих о том, что большинство антибиотиков может быть ассоциировано с развитием ААД. Наибольший риск нежелательных последствий доказан в отношении пенициллинов (5–10%), комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты (10–25%), цефалоспоринов III поколения и клиндамицина (15–20%) [27, 31]. При этом оказалось, что клинически значимые негативные эффекты представлены у каждого антибиотика по-разному. В частности, пенициллины, проявляя негативные васкулярные эффекты, способны вызывать сегментарный колит; клавулановая кислота и ее метаболиты стимулируют перистальтику тонкой и толстой кишки; эритромилин, обладая биологической активностью в отношении мотилиновых рецепторов, ускоряет транзит; цефоперазон и цефтриаксон, выделяясь в просвет кишечника с желчью, запускают каскад реакций, приводя к появлению гастроинтестинальных симптомов с мальабсорбцией пищевых веществ; тетрациклины оказывают прямое токсическое повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [32].

Недавно полученные факты указывают на то, что при прямом неблагоприятном влиянии определенных антибиотиков в составе фекальной микрофлоры может пострадать около 1/3 видов комменсальных бактерий. Например, цефалоспорины значительно снижают концентрацию кишечных палочек, лактобацилл и бифидобактерий. Под воздействием ампициллина

происходят трансформации в сторону резкого уменьшения популяций кишечных палочек, энтерококков, лактобацилл, бифидобактерий и даже клостридий. Макролиды также снижают биоразнообразие кишечных бактерий, однако оно менее выражено по отношению к лактобациллам, бактероидам и фузобактериям [28]. Ранее считалось, что в микробиоте кишечника антибиотики вызывают временные нарушения, однако недавно полученные данные указывают на то, что дестабилизация системы микробиоценоза сохраняется в течение 4 нед, состав микробиоты частично восстанавливается в течение 8 нед, при этом действия в длительной перспективе неизвестны [18].

В таблице систематизированы определяющие параметры факторов риска ААД, которые дают возможность клиницистам лучше понимать и объяснять индивидуальную вариабельность пациента.

Наиболее четкие доказательства причинно-следственной связи инфекционной ААД получены в отношении следующих патогенных микроорганизмов: *Salmonella*, *Clostridium perfringens* типа А, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca* и, возможно *Candida albicans* [29, 30]. У здоровых лиц колонизации кишечника данными патогенами препятствует нормальная микрофлора, однако при ее нарушении под действием антибиотикотерапии инфицирование может привести к клинически выраженной инфекции. Тяжесть заболевания будет зависеть от двух факторов: вирулентности микроорганизма и состояния иммунитета больного.

Участие нарушений в патогенезе ААД, делает ее привлекательной мишенью для коммерческих пробиотических препаратов. При этом отсутствует единое мнение в отношении резистентности отобранных бактериальных штаммов к антибиотикам. В одних сообщениях подчеркивается высокая чувствительность лакто- и бифидобактерий широкоспекторным антибиотикам (ампициллин, гентамицин, цефтриаксон, амикантин, доксициклин, ципрофлоксацин, рифампицин) [34], в других показано, что прием лакто- и бифидосодержащего пробиотика, сахаромикетов может предотвратить снижение популяций кишечных комменсалов [28–33]. Приведенные доводы позволили сделать заключение о том, что одновременный прием антибиотиков с пробиотиками возможен. Для этого нужно учитывать чувствительность или резистентность пробиотических микроорганизмов к планируемым антибактериальным препаратам с обязательным учетом их безопасности,			Факторы риска развития ААД (по L.McFarland, 1998) [33]	
			Факторы, относящиеся к антибиотикам	Факторы, связанные с пациентом
			Длительность широкого спектра действия: • ампициллин • энтероциллин • клавулановая кислота • цефалоспорины (III, IV поколения) • клиндамицин	Критический возраст: • <6 лет • >65 лет
			Терапевтически резистентны антибиотикотерапии: • длительные курсы • повторные курсы • количество принимаемых антибиотиков	ААД в анамнезе Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта Сопутствующие тяжелые заболевания Иммунодефицит
			Антибиотики секретируемые слизью	Госпитализация: • длительность • хирургическое лечение • инвазивные методы диагностики и лечения • зондовое энтеральное питание

дозоспецифичности, возможности передачи генов устойчивости к антибиотикам другим членам микробного сообщества [13, 35].

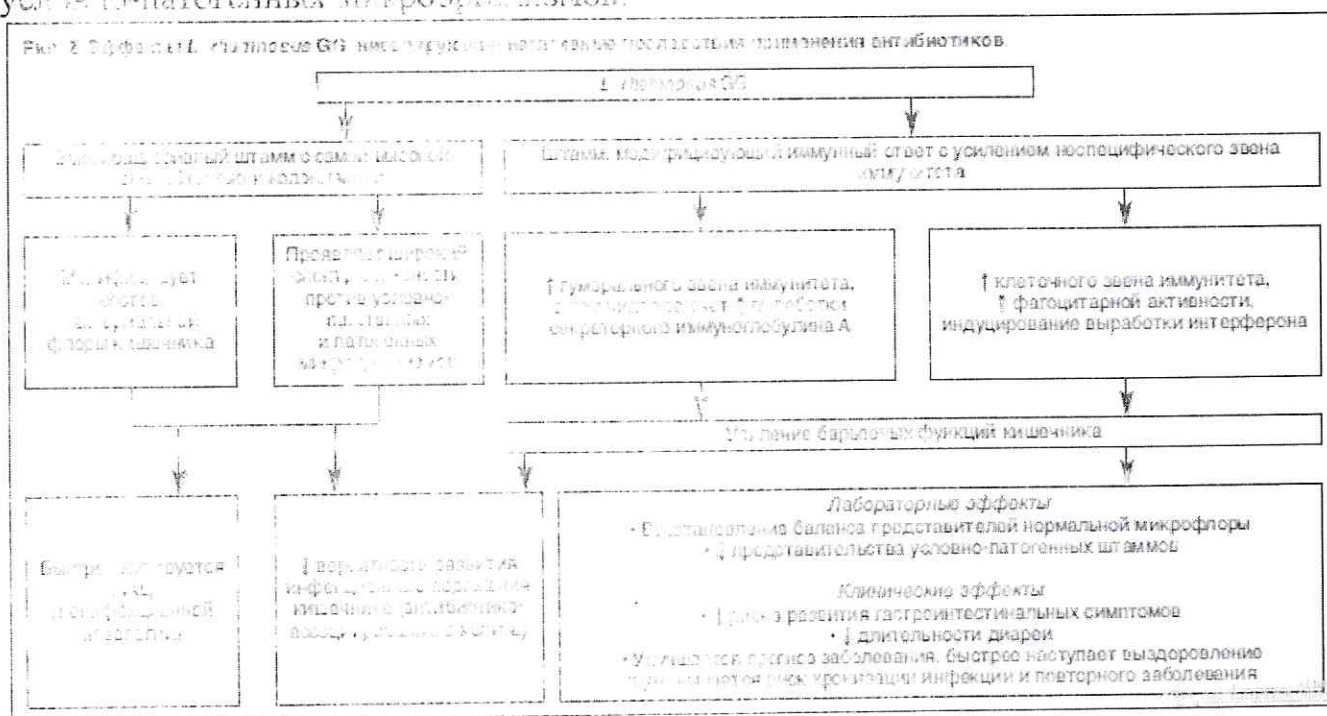
Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике ААД, а также их возможности пролонгироваться на ранний и поздний период постдиарейной реабилитации широко освещена в литературе [36–39]. По результатам метаанализов отмечается выраженная польза от назначения пробиотиков, причем с доказанным целенаправленным модулированием состава фекальной микрофлоры [39]. К настоящему времени выполнен анализ обзора литературы о благоприятном действии пробиотиков, назначаемых совместно с антибиотиками, за период 1966–2011 гг. В центре внимания были перспективные пробиотические штаммы (бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus thermophiles*), которые обеспечивали принципиально новую возможность предотвращать или снижать риск отдельных клинических форм ААД. При этом значимость возраста пациентов (дети, взрослые), класса антибиотика, их применения как отдельно (монотерапия), так и в сочетании (двух и более антибиотиков) в качестве факторов риска ААД не подтвердилась. Эти сведения хорошо согласуются с результатами исследований по антихеликобактерной терапии, где у детей и взрослых в качестве средств этиотропного лечения использовались комбинации двух антибиотиков с одномоментным назначением пробиотиков. Целесообразно обратить внимание клиницистов на эти факты, потому что они весьма значимы и помогают предвидеть исходы лечения [40].

Существует еще один метаанализ, включающий все опубликованные рандомизированные клинические исследования с 1966 по 2015 г., изучающие антиинфекционную направленность по отношению к *C. difficile* разных пробиотиков. Эти данные подтвердили положительные аспекты терапевтического действия данных препаратов в профилактике клинически выраженной клостридиозной инфекции при псевдомембранозном колите [41].

В 2015 г. были изданы результаты метаанализа 23 рандомизированных клинических исследований с участием около 4 тыс. пациентов. Среди сравниваемых пробиотических штаммов наиболее перспективными, демонстрирующими высокую эффективность в профилактике ААД определены *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) и *Saccharomyces boulardii*. Защитный эффект данных пробиотиков характеризовался снижением риска развития гастроинтестинальных симптомов, нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций кишечных микроорганизмов и отсутствием антибиотикорезистентности фекальной микрофлоры [42].

В качестве практической иллюстрации к сказанному можно привести результаты исследования G. Zorri и соавт. [43], которые изучали эффективность и воздействие на кишечный микробиотенос 6 коммерческих пробиотических препаратов. Под наблюдением находились более 50 детей с инфекцией верхних дыхательных путей, получающих в качестве средства этиотропной терапии цефтриаксон. Дополнительно были назначены пробиотики в виде лиофилизированных препаратов в пакетиках или капсулах. Использовались три

монокштаммовых пробиотиков: *S. boulardii*, *Enterococcus faecium* SF68 и *L. rhamnosus* GG. Среди мультиштаммовых (мультивидовых) пробиотиков исследовались: мультиштаммовый препарат, содержащий 3 разных штамма лактобацилл – *L. rhamnosus* GG + *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus bifidus*; мультивидовой препарат, содержащий 2 штамма 2 видов молочнокислых бактерий: *Bifidobacterium bifidum* + *L. acidophilus* и мультивидовой пробиотик под названием VSL#3, включающий бактерии в высокой концентрации, принадлежащие к 9 разным штаммам: *Streptococcus thermophilus*, *E. faecium*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus*. В соответствии с полученными данными назначение *S. boulardii* не приводило к восстановлению кишечного микробиоценоза. Лечение с использованием *E. faecium* SF68 не устраняло, а усугубляло существование дисбактериоза за счет увеличения количества анаэробных кокков. И только *L. rhamnosus* GG продемонстрировали высокую активность в отношении основных условно-патогенных микроорганизмов.



Штамм *L. rhamnosus* GG был протестирован при самых разных условиях в разных возрастных группах. Оказалось, что *L. rhamnosus* GG относится к высокоадгезивным штаммам с самой высокой способностью к колонизации, модифицирует иммунный ответ, состав бактериальной флоры кишечника, проявляет широкий спектр активности против условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (рис. 2). В контексте этих многофакторных влияний хотелось бы выделить и практическую направленность: в результате терапевтического действия пробиотика за короткое время достигаются сбалансированность экосистемы кишечника, усиленная выработка антител, а также синтез вакциносpezifических антител после вакцинации, сокращается количество случаев респираторных инфекций среди детей, ослабляются симптомы

атопического дерматита, снижается риск развития кариеса. Медицинская практика и научные разработки побуждают предъявлять к пробиотикам все более высокие и дифференцированные требования.

Имеется научная литература, указывающая на критерии отбора пробиотических штаммов: они должны иметь четкую биологическую, биохимическую и генетическую маркировку; обладать полезным воздействием на организм хозяина, подтвержденным лабораторными и клиническими исследованиями; обладать высокой способностью к адгезии и созданию колонизационного потенциала на слизистой оболочке кишечника; иметь антибиотикоустойчивость хромосомной природы или отсутствие плазмид, несущих этот признак; обладать устойчивостью к воздействию стрессовых факторов (желудочный сок, желчные кислоты, панкреатический сок); при длительном использовании не вызывать побочных эффектов [44–46].

Список литературы:

1. Marlies EJ, Hulsher L, Richard P et al. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010; 1 (4): 237–47.
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
3. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *Antimicrob Chemother* 2006; 58: 159–67.
4. Данные по потреблению противомикробных препаратов за 2011–2014 гг. Европейское бюро ВОЗ <http://www.who.int/mediacentre/2015/51028-WHO-Russian-AMC-report-final.pdf> / Данные по потреблению противомикробных препаратов за 2011–2014 гг. Европейское бюро ВОЗ. <http://www.who.int/mediacentre/2015/51028-WHO-Russian-AMC-report-final.pdf> [in Russian]
5. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. <https://www.ivrach.ru/2013/08/15435777> / Bekhtereva M.K., Volokhova O.A., Vakhnina A.V. Antibakterial'naiia terapiia infektsionnykh diarei u detei. <https://www.ivrach.ru/2013/08/15435777> [in Russian]
6. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 352–8.
7. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 21–31.
8. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey. World Health Organization. 2015. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22245en/s22245en.pdf>
9. Global action plan on antibiotic resistance//World Health Organization. 2015. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en>
10. Проект Распоряжения Правительства Российской Федерации «Об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» (подготовлен Минздравом России 08.06.2017). <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56615311/#ixzz4m4H9f8Yy> / Proekt Rasporiazheniia Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii "Ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniia i preodoleniia ustoichivosti mikroorganizmov i vrednykh organizmov rastenii k lekarstvennym preparatam, khimicheskim i biologicheskim sredstvam na period do 2030 goda i dal'neishuiu perspektivu" (podgotovlen Minzdravom Rossii 08.06.2017). <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56615311/#ixzz4m4H9f8Yy> [in Russian]
11. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27 (12): 831–43.
12. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016; 5 (4): e73.
13. Elinav E, Strowig T, Kau AL et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145 (5): 745–57.
14. Frantz AL, Rogier EW, Weber CR et al. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with downregulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunol* 2012; 5 (5): 501–12.
15. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
16. Maryaka P, Khashfouir E, Chia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers Pediatrics* 2014; 2: 109–24.

17. Scholtens P, Oozeer R, Martin R et al. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol* 2012; 3: 425–7.
18. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med* 2011; 9: 24.
19. Faith JJ, Guruge JL, Caarboneau M et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341: 1237–439.
20. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, De Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011; 6: 209–40.
21. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K et al. The first thousand days-intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 428–38.
22. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (4): 3–11.
23. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295–308.
24. Smyth RM, Gargou E, Kirkham J et al. Adverse drug reactions in children a systematic review. *PloS One* 2012; 7 (3): e24061.
25. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М., 2016. / Strategiia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobnnykh sredstv v ambulatornoj praktike: Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Iakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafal'skogo, T.V.Spichak. M., 2016. [in Russian]
26. Wistrom J, Norby SR, Myhre EB. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 4350.
27. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346 (5): 334339.
28. Turck D, Berner JP, Mary J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22–6.
29. Elstner CL, Lindsay AN, Book LS, Matsen JM. Lack of relationship of *Clostridium difficile* to antibiotic-associated diarrhea in children. *Pediatr Inf Dis* 1983; 2: 364–6.
30. Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775–83.
31. Chassany O, Mielaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhea. *Drug Saf* 2000; 22: 53–72.
32. Hogenauer C, Hammer H, Krejs G. Mechanisms and management of antibiotic associated diarrhea. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 702–10.
33. McFarland LV. Facteurs de risque de la diarrhee associee aux antibiotiques. Une revue de la litterature. *Ann Med Interne* 1998; 149: 261–6.
34. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R et al. A case-control study of community-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388–96.
35. Nerandzic MM, Pultz MJ, Donskey CJ. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4133–7.
36. Johnston BC, Surina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175 (4): 377–83.
37. Johnston BC, Surina AL, Ospina M et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004827.
38. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324 (7350): 1361.
39. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149 (3): 367–72.
40. Widstock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1355–69.
41. Lau SC, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Intern J General Med* 2016; 22 (9): 27–37.

42. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatrics antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD004827.
43. Zoppi G, Cinquetti M, Benini A et al. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Ther Res* 2001; 62: 418–35.
44. Vesikari T, Uhari M, Renko M et al. Impact and effectiveness of RotaTeqR vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (12): 1365–73.
45. Quigley MA, Kelly YJ, Sackner A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics* 2007; 119: 837–42.
46. Guarino A, Albano F, Ashkenazi Sh et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Ped Gastroenterol Nutrition* 2008; 46: 81–134.
47. Roberfroid MB. Probiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137 (3): 830–7.
48. Roberfroid M, Robertson D. Effect of inulin and oligofructose on health and well-being. *Brit J Nutr* 2005; 9 (1): 1–27.
49. Forvath A, Dziechciarz P, Szayewski H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in functional gastrointestinal disorders associated with abdominal pain in childhood. *Alimentary Pharmacol Ther* 2013; 3: 1302–10.
50. Hojsak I, Snovak N, Abdovic S et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend care centers: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29 (3): 312–6.
51. Khandifar H, Jafari SA, Kiani M et al. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatrics patients: a randomized controlled clinical trial. *Electron Physician* 2015; 7 (5): 1255–60.
52. Derrien M, van Hylekama Vlieg JET. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2015; 23 (6): 354–66.
53. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (3): S115–S119.
54. Martens U, Enck P, Ziegenfuss P. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger Med Sci* 2010; 8: 1–15.