

ПРОБІОТИК ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ: ВИБІР ЗГІДНО З ДАНИМИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ ТА ПОЛОЖЕННЯМИ МІЖНАРОДНИХ НАСТАНОВ

Переклала канд. мед. наук Тетяна Можина

Сучасна медицина немислима без антибіотикотерапії: антибіотики (АБ) активно призначають лікарі різноманітних спеціальностей для лікування інфекцій дихальних шляхів, захворювань травного та сечостатевого трактів, гінекологічної й андрологічної патологій, для профілактики під час багатьох оперативних утручань. На жаль, застосування таких потужних ліків супроводжується певною кількістю побічних дій, однією з найпоширеніших і найвідоміших є антибіотик-асоційована діарея (ААД).

Поширеність ААД значно різниться залежно від географічного ареалу та популяції хворих: захворюваність на ААД у дітей у США коливається від 6% серед амбулаторних пацієнтів до 80% серед госпіталізованих хворих [17]; у Китаї серед госпіталізованих дітей вона становить 16,80-70,59% [28]; за даними турецьких дослідників, ААД виникає у 8,93% дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні [12]. Найчастіше ААД розвивається в хлопчиків ($p=0,027$; відносний ризик (ВР) 3,36), у дітей віком від 1 місяця до 3 років ($p=0,01$; ВР 4,23), пацієнтів, які додатково отримують ібупрофен ($p=0,044$; ВР 2,63) [12], а також в осіб похилого та літнього віку [2, 27]. «АБ можуть збільшувати наслідки кишкового дисбактеріозу в уразливих групах населення, котрі вже мають його ознаки», – підкреслюють відомі вчені [6, 13].

ААД: від дефініції до патогенетичного лікування

Відповідно до одного з перших визначень ААД виникає за тривалого застосування АБ і призводить до кишкового дисбіозу [3]. Сучасні погляди дещо змінилися: нині підкреслюють, що кишківник являє собою домівку для великої кількості мікробів, включаючи бактерії, віруси, гриби, еукаріоти й археї, які разом утворюють складну гастроінтестинальну

мікробіоту, котра відіграє важливу роль у підтримці здоров'я, та що саме порушення рівноваги в цьому складному мікріомі на тлі прийому АБ спочатку призводить до виникнення дисбіозу, на тлі якого потім і розвивається діарея [28]. Зі збільшенням ступеня дисбіозу клінічні прояви ААД прогресують від легкої діареї до гострих і тяжких захворювань, як-от псевдомембранозний коліт за умов інфікування *Clostridium difficile* [3]. Нині відомо, що тяжкість клінічних проявів ААД пов'язана з типом призначеного АБ, спектром його дії та тривалості застосування, вихідним станом здоров'я пацієнта й мікробіологічними характеристиками патогенів [10]. Одним з ефективних способів профілактики та лікування ААД вважають усунення явищ дисбіозу за допомогою таких біологічно активних агентів, як пробіотики (живі мікроорганізми, котрі при введенні в достатній кількості можуть давати користь для здоров'я хазяїна) [8, 16, 21, 23]. Деякі вчені вважають, що з цією метою також можуть бути застосовані пребіотики (субстрати, які вибірково утилізуються мікроорганізмами хазяїна, даючи користь для здоров'я), синбіотики (суміші, що складаються з пробіотиків і пребіотиків) і постбіотики (препарати неживих мікроорганізмів та їхніх компонентів, які дають користь для здоров'я хазяїна). Проте впевнену доказову базу щодо доцільності та безпечності

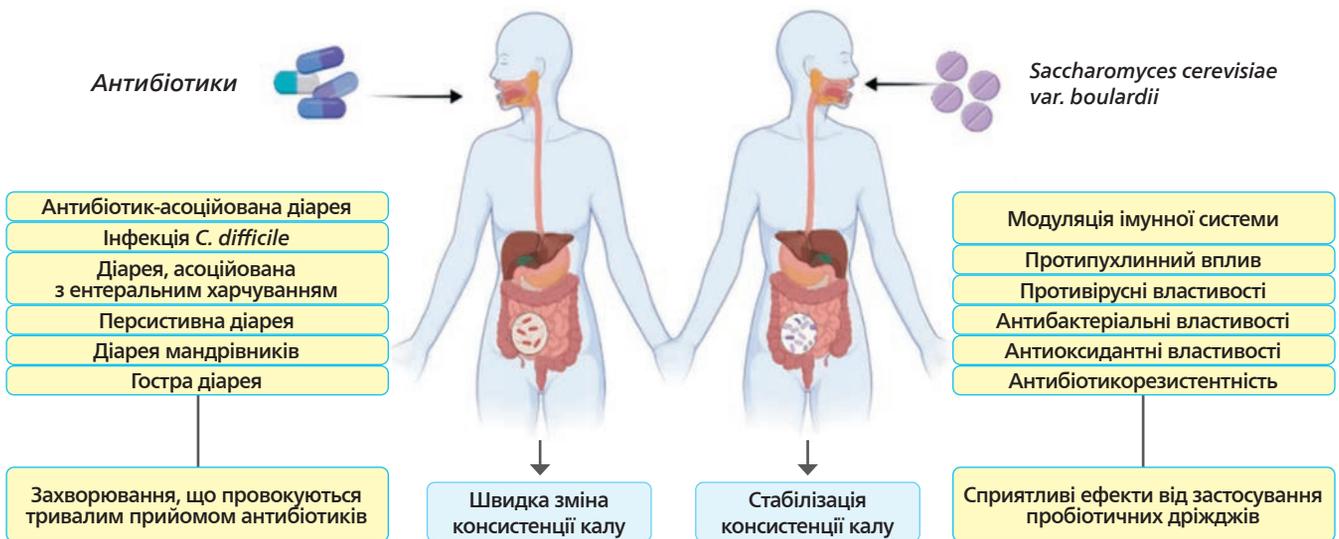


Рис. Причини та наслідки ААД [7]

застосування при ААД мають усього два пробіотичні штами: *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* (які раніше, до оновлення класифікації, називалися *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces boulardii* відповідно) [8, 16, 21, 23]. Причому велика кількість останніх міжнародних настанов наголошує на доцільності використання *S. boulardii* як у дітей, так і в дорослих [8, 16, 21, 23].

S. boulardii: властивості її особливості

Зазначене одностайне рішення різних авторитетних міжнародних товариств пояснюється великою кількістю доказових даних, що яскраво підтверджують доцільність цієї рекомендації. Ключом, який відкриває скриньку такого безпрецедентного успіху *S. boulardii*, є унікальні властивості цього пробіотика, його значні біотерапевтичні переваги та добрий профіль безпеки [1, 20]. *S. boulardii*, як і велика кількість інших пробіотиків, допомагає поліпшити та відновити кишковий мікробіом, конкуруючи з патогенами за поживні речовини, ріст і адгезію, зміцнює слизовий бар'єр кишківника, сприяючи виникненню протизапального ефекту та модуляції імунної системи [4]. З іншого боку, *S. boulardii* одночасно чинить антибактеріальний, протівірусний, антиканцерогенний, антиоксидантний, протизапальний та імуномодулювальний впливи, що дає змогу вважати ці дріжджі потужним біотерапевтичним засобом (рис.) [1].

Особливо цінують *S. boulardii* за її здатність протидіяти формуванню біоплівки *C. difficile*, зменшувати товщину біоплівки порівняно з іншими одновидовими бактеріями [14]. Інші властивості *S. boulardii*, як-от оптимальна температура росту 37 °С, природна стійкість до АБ, кислотності шлункового соку

та протеолізу, також зробили значний внесок у високу клінічну ефективність цього пробіотика [19].

Комбінація *S. boulardii* та *L. rhamnosus*: доведені переваги

Добре відомо, що пробіотичні штами *L. rhamnosus* і *S. boulardii* здатні рости, розмножуватися в товстому кишківнику після прийому АБ та відновлювати кишкову мікробіоту, проте нещодавно було опубліковано дані, які доводять значне посилення протидіарейної активності за їх одночасного прийому [7, 18].

Факт пригнічення синтезу коротколанцюгових жирних кислот, інгібування росту та часткового знищення популяцій корисних бактерій із родів *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium* на тлі прийому АБ, особливо широкого спектра дії, нині не викликає жодних сумнівів [7]. Доведено, що одночасне застосування комбінації *L. rhamnosus GG* та/або *S. boulardii* супроводжується стимулювальним впливом на найпоширеніші групи бактерій у бактеріальній спільноті товстого кишківника, відновленням умісту коротколанцюгових жирних кислот, значним збільшенням чисельності *Bifidobacteriaceae*, причому *S. boulardii* захищає та сприяє виживанню *L. rhamnosus GG* під час антибіотикотерапії [7]. Вчені вважають, що комбіноване застосування *L. rhamnosus GG* та *S. boulardii* є добрим способом обмеження шкідливого впливу АБ (амоксцициліну / клавуланової кислоти) на кишковий мікробіом [7].

Синергічна взаємодія *L. rhamnosus* і *S. boulardii* доведена в іншому експериментально-клінічному дослідженні: встановлено, що комбінація цих пробіотиків «добре імітує вплив рідної мікробіоти та відтворює природні умови товстого кишківника в дорослих і дітей» [18]. Автори роботи зазначили,

що обидва штами зростають разом, не проявляючи антагоністичних ефектів, а їх спільне культивування зумовлює збільшення синтезу бутирату (стимульованого *L. rhamnosus GG*), пропіонату (стимульованого *S. boulardii*) й етанолу (продукованого *S. boulardii*) порівняно з контролем. Окрім цього, комбінація *L. rhamnosus GG* та *S. boulardii* демонструє сильнішу протипатогенну активність щодо ентеротоксигенної *Escherichia coli*, обмежуючи її здатність продукувати ентеротоксини порівняно з окремим застосуванням кожного штаму. Одночасне використання обох штамів дає змогу знизити кількість патогенної *E. coli*, її токсинів на 40-57% у дітей і дорослих, сприяючи відновленню функціонування кишкової мікробіоти та запобігаючи інвазії патогенів під час антибіотикотерапії [18].

S. boulardii та *L. rhamnosus* у боротьбі з ААД: доказові дані

Ефективність *S. boulardii* та *L. rhamnosus* у профілактиці ААД настільки добре доведена, що нині ми можемо навести тільки дані тих метааналізів і систематичних оглядів, що були опубліковані протягом останніх 3 років. Один із них підтвердив ефективність зазначених пробіотичних штамів

у профілактиці ААД та підкреслив, що *S. boulardii* запобігає появі ААД в усіх групах пацієнтів – як амбулаторних, так і стаціонарних, як у дітей, так і в дорослих, тоді як *L. rhamnosus GG* краще захищає амбулаторних пацієнтів різного віку [22]. Автори систематичного огляду дійшли такого висновку: «Для профілактики ААД доцільно вибирати пробіотик із доведеною ефективністю, наприклад *S. boulardii* або *L. rhamnosus GG*» [22]. Метааналіз, представлений експертами Кокранівського товариства, підтримує доцільність застосування пробіотиків як профілактики ААД та наполягає на використанні високих доз (≥ 5 млрд КУО/добу) [9]. Інший метааналіз демонструє додаткові переваги зазначених пробіотиків: вони не тільки вірогідно знижують поширеність ААД й інфекції *C. difficile* в дітей, госпіталізованих у відділення невідкладної допомоги, а й сприяють зниженню частоти виникнення пневмонії при проведенні штучної вентиляції легень [5].

Нещодавно представлено велику за обсягом наукову роботу – огляд даних 20 систематичних оглядів, у яких аналізувалася ефективність пробіотиків у профілактиці та лікуванні ААД у дітей [24]. Це масштабне дослідження підтвердило, що застосування високих доз (5-40 млрд КУО/добу) пробіотиків

БАЖАНА

ВИСОКОДОЗОВИЙ ПРОБІОТИК

6 мільярдів бактерій
підсилених інуліном

Приєм 1 раз на добу

Для дорослих та дітей
віком з 3-х років



Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. ДУ «ІНСТИТУТ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ІМ. О.М. МАРЗЕЄВА НАМНУ» Протокол №8/623 від 10.03.2021.

чинить статистично вірогідний вплив, запобігаючи розвитку ААД, при цьому найефективнішими визнані тільки два пробіотичні штами: *L. rhamnosus* і *S. boulardii* [24].

Ерадикація *Helicobacter pylori*: місце для пробіотиків

Проведення ерадикації *H. pylori* є одним із найпоширеніших приводів для використання АБ у гастроентерологічній практиці. Введення пробіотика *S. boulardii* дає змогу не тільки запобігти розвитку ААД, а й покращити ефективність ерадикації.

За даними одноцентрового проспективного рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), додавання *S. boulardii* до потрійної антигелікобактерної терапії на основі антифлораксацину (представник четвертого покоління фторхінолонів, відносно нещодавно розроблений у Китаї) сприяє зменшенню тривалості та частоти виникнення діареї порівняно з контролем ($p < 0,001$) [11]. В іншому багатоцентровому РКД ($n=360$) доведено, що застосування *S. boulardii* разом із потрійною схемою ерадикації дає змогу вірогідно знизити частоту загальних побічних ефектів (27,8 проти 38,5%; $p=0,034$), діареї (11,2 проти 21,2%; $p=0,012$), тривалості діареї (5,0 проти 7,7 днів; $p=0,032$) та частоти виникнення тяжкої діареї (4,7 проти 10,1%; $p=0,04$) порівняно з контролем [26].

Метааналіз 18 досліджень ($n=3592$) продемонстрував, що прийом *S. boulardii* асоційований із підвищенням ефективності ерадикації (ВР 1,09; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05-1,13), зменшенням частоти виникнення загальних побічних ефектів (ВР 0,47; 95% ДІ 0,36-0,61), діареї (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,47), запорів (ВР 0,37; 95% ДІ 0,23-0,57) [29]. Окрім того, частота необхідності дострокового припинення ерадикаційної терапії в групі *S. boulardii* була значно нижчою, ніж у групі контролю (ВР 0,33; 95% ДІ 0,16-0,69; $p=0,003$) [29]. Інший метааналіз 11 РКД ($n=724$) констатував, що прийом *Lactobacillus* під час ерадикації *H. pylori* асоційований із підвищенням імовірності видалення патогенної бактерії (ВР 1,16; 95% ДІ 1,08-1,25; $p < 0,0001$) та зниженням частоти порушення смаку (ВР 0,36; 95% ДІ 0,17-0,74; $p=0,005$) [25].

COVID-19: іще один привід для профілактики ААД

Нещодавно перелік станів, за яких застосовується антибіотикотерапія з використанням АБ широкого спектра дії, поповнився тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19). Поки що немає систематичних оглядів або метааналізів,

які розкривають доцільність профілактичного застосування пробіотиків, але вже опубліковано результати РКД, в якому доведено, що ад'ювантне призначення *S. boulardii* (500 мг/добу) протягом 10 діб асоційоване зі зменшенням частоти розвитку діареї (13,3%; 95% ДІ 4,5-22,2) порівняно з плацебо (30,0%; 95% ДІ 18,1-41,9) [15]. Прийом *S. boulardii* сприяв значному зниженню ризику діареї в госпіталізованих хворих на COVID-19, які отримували антибіотикотерапію (співвідношення шансів (СШ) 0,35; 95% ДІ 0,14-0,90; $p=0,03$) та скороченням тривалості діареї (3,12 днів; 95% ДІ 2,58-3,66) порівняно з плацебо (5,27 днів; 95% ДІ 4,22-6,32; $p=0,011$). Використання *S. boulardii* супроводжувалося скороченням тривалості перебування в стаціонарі (11,6833 днів; 95% ДІ 11,20-12,16) порівняно з плацебо (12,73 днів; 95% ДІ 12,13-13,33; $p=0,01$) [15].

Міжнародні практичні настанови

Дорослі

Відомі міжнародні товариства рекомендують використання пробіотиків для профілактики ААД. Зокрема, оновлення настанови Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO) «Пробіотики та пребіотики», представлене цьогогоріч, передбачає застосування пробіотиків для профілактики й лікування ААД у дорослих, причому перше й друге місця в рекомендаціях займають, відповідно, штами *S. boulardii* та *L. rhamnosus GG*, які експерти рекомендують призначати в дозі ≥ 5 млн КУО/добу протягом усього курсу антибіотикотерапії [8]. «Застосування цих пробіотичних штамів дає змогу знизити ризик розвитку ААД», – авторитетно стверджують представники WGO, зважаючи на дані доказової медицини. Зазначена настанова також пропонує таку схему застосування *L. rhamnosus* для профілактики ААД: 2×10^{10} КУО 2 рази на добу [8].

Консенсусний звіт Маастрихт VI / Флоренція з лікування інфекції *H. pylori* [16], як й італійські рекомендації з цього самого питання [21], передбачають застосування окремих пробіотиків для профілактики ААД при проведенні ерадикаційної терапії, причому експерти Маастрихт VI / Флоренція обмежують коло можливих пробіотичних штамів, зосереджуючи увагу лікарів-практиків саме на призначенні *S. boulardii* та *Lactobacillus* як найефективніших пробіотиків «у зменшенні побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням АБ» [16].

Діти

Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) цьогогоріч представило рекомендації з використання пробіотиків у разі гастроентерологічних

захворювань, у якому таким чином визначає свою позицію з цього питання (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Рекомендації ESPGHAN щодо призначення пробіотиків (2023) [23]

Профілактика ААД
Якщо використання пробіотиків із метою профілактики ААД розглядається за наявності чинників ризику, як-от клас АБ, тривалість антибіотикотерапії, вік, необхідність госпіталізації, супутні захворювання або попередні епізоди ААД, лікарі загальної практики можуть призначати високі дози (≥ 5 млрд КУО/добу) <i>S. boulardii</i> або <i>L. rhamnosus</i> GG; розпочинати прийом пробіотиків із метою профілактики ААД слід одночасно з початком антибіотикотерапії, як в амбулаторних пацієнтів, так і в госпіталізованих дітей (доказовість помірна; рекомендація сильна)
Інфекція <i>H. pylori</i>
Дітям з інфекцією <i>H. pylori</i> лікарі загальної практики можуть рекомендувати поряд із терапією <i>H. pylori</i> прийом <i>S. boulardii</i> для підвищення ефективності ерадикації та зменшення гастроінтестинальних побічних ефектів (доказовість дуже низька; рекомендація слабка)

Бажана: ефективна комбінація для профілактики ААД

На українському фармацевтичному ринку представлено комбінований пробіотик, який містить штами *S. boulardii* та *L. rhamnosus*, рекомендовані провідними міжнародними товариствами для профілактики ААД, – Бажана (виробник – Sopharma). У кожній капсулі Бажани міститься $2,5 \times 10^9$ КУО *S. boulardii* й 1×10^9 КУО *L. rhamnosus*, поєднання котрих, як свідчать дані доказової медицини, посилює виразність протидіарейної дії. Згідно з міжнародними настановами з метою профілактики ААД варто приймати щонайменше 2 капсули Бажани задля

досягнення потрібної концентрації *S. boulardii* (≥ 5 млрд КУО/добу) 1 раз на добу. Починати прийом Бажани слід одночасно з початком антибіотикотерапії та продовжувати протягом усього курсу застосування протимікробних засобів. За потреби тривалість прийому Бажани може бути подовжена до 1 місяця.

Висока ефективність, безпечність і добрий профіль переносимості дають змогу призначати Бажану для профілактики ААД як у дорослій, так і в педіатричній і геріатричній популяціях. Наявність у складі Бажани *L. acidophilus* ($2,5 \times 10^9$ КУО) та пребіотика інуліну (25 мг), що підсилює біологічну активність мікрофлори, можна вважати додатковою перевагою, яка допомагає швидко відновити кількість корисних бактерій у кишковому мікробіомі.

Висновки

Згідно з даними доказової медицини пробіотики є ефективним і безпечним способом профілактики ААД, але тільки два пробіотичні штами рекомендовані WGO й ESPGHAN – *S. boulardii* та *L. rhamnosus*. Консенсусний звіт Маастрихт VI / Флоренція також наполягає на застосуванні *S. boulardii* та *Lactobacillus* у дорослих при проведенні ерадикаційної терапії; за потреби лікування інфекції *H. pylori* в дітей експерти ESPGHAN радять віддавати перевагу *S. boulardii*. Комбінація *S. boulardii* та *L. rhamnosus*, яка міститься у високодозовому синбіотику Бажана, забезпечує посилення протидіарейного ефекту та робить доцільним його застосування в схемах профілактики/лікування ААД у дітей, дорослих і літніх осіб, які перебувають як на амбулаторному, так і на стаціонарному лікуванні.

Література

1. Abid R., Waseem H., Ali J., et al. Probiotic yeast *Saccharomyces*: back to nature to improve human health. *J. Fungi (Basel)*. 2022; 8 (5): 444. doi: 10.3390/jof8050444.
2. Barbosa M.L.L., Albano M.O., Martins C., et al. Role of probiotics in preventing *Clostridioides difficile* infection in older adults: an integrative review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1219225. doi: 10.3389/fmed.2023.1219225.
3. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2022; 346: 334-339. doi: 10.1056/NEJMcp011603.
4. Choudhury J., Makkar A., Sharma V., et al. A real-world perspective of co-amoxiclav prescription pattern with probiotics for pediatric patients with respiratory tract infections: results of quantitative and qualitative approach in Indian outpatient settings. *Cureus*. 2023; 15 (3): e36269. doi: 10.7759/cureus.36269.
5. Darbandi A., Banar M., Koupaei M., et al. Clinical efficacy of probiotics in prevention of infectious diseases among hospitalized patients in ICU and non-ICU wards in clinical randomized trials: a systematic review. *Health Sci. Rep.* 2023; 6 (8): e1469. doi: 10.1002/hsr2.1469.
6. Doar N.W., Samuthiram S.D. Qualitative analysis of the efficacy of probiotic strains in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Cureus*. 2023; 15 (6): e40261. doi: 10.7759/cureus.40261.
7. Duysburgh C., Van den Abbeele P., Morera M., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* boulardii supplementation exert protective effects on human gut microbiome following antibiotic administration in vitro. *Benef. Microbes*. 2021; 12 (4): 59-73. doi: 10.3920/BM2020.0180.
8. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. October 2011. *J. Clin. Gastroenterol.* 2023. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
9. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
10. Hayes S.R., Vargas A.J. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY)*. 2016; 12: 463-466. doi: 10.1016/j.explore.2016.08.015.
11. He X.J., Wang X.L., Sun D., et al. The efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in addition to antofloxacin-based bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a single-center, prospective randomized-control study. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2023; 16: 17562848221147763. doi: 10.1177/17562848221147763.
12. Kaya G., Usta D., Sag E., et al. Incidence and risk factors for antibiotic-associated diarrhea among hospitalized children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2023; 42 (9): 745-749. doi: 10.1097/INF.0000000000003994.
13. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2023; 10: 20499361231154443. doi: 10.1177/20499361231154443.
14. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., et al. Inhibition of in vitro *Clostridioides difficile* biofilm formation by the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through modification of the extracellular matrix composition. *Microorganisms*. 2022; 10 (6): 1082. doi: 10.3390/microorganisms10061082.
15. Maev I.V., Andreev D.N., Sokolov P., et al. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19. *Ter. Arkh.* 2022; 94 (10): 1163-1170. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201881.
16. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut*. 2022; gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
17. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 3078-3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
18. Moens F., Duysburgh C., van den Abbeele P., et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* boulardii exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Benef. Microbes*. 2019; 10 (8): 923-935. doi: 10.3920/BM2019.0064.
19. Pais P., Almeida V., Yilmaz M., et al. *Saccharomyces boulardii*: what makes it tick as successful probiotic? *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (2): 78. doi: 10.3390/jof6020078.
20. Puri A.S. The role of yeast probiotics in gastrointestinal conditions: an overview. *J. Assoc. Physicians India*. 2023; 71 (4): 11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0235.
21. Romano M., Gravina A.G., Eusebi L., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Dig. Liver Dis.* 2022; 54 (9): 1153-1161. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.019.
22. Storr M., Stengel A. Klinische Evidenz zu Probiotika in der Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö: Systematischer Review. *MMW Fortschr Med.* 2021; 163 (Suppl. 4): 19-26. doi: 10.1007/s15006-021-9762-5.
23. Szajewska H., Canani R.B., Domellöf M., et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2023; 76 (2): 232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
24. Yang Q., Hu Z., Lei Y., et al. Overview of systematic reviews of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1153070. doi: 10.3389/fphar.2023.1153070.
25. Yu M., Zhang R., Ni P., et al. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
26. Zhao L., Zhang Y., Wang Y., et al. Gut microbiota diversity of hospitalized older adult patients with and without antibiotic-associated diarrhea. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023; 35 (7): 1541-1555. doi: 10.1007/s40520-023-02436-5.
27. Zhao Y., Yang Y., Aruna, et al. *Saccharomyces boulardii* combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication decreased the duration and severity of diarrhea: a multi-center prospective randomized controlled trial. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 776955. doi: 10.3389/fmed.2021.776955.
28. Zheng Y., Wu Q., Fang F., et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Chin. J. Appl. Clin. Pediatr.* 2021; 36: 424-430. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20210201-00137.
29. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., et al. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019; 24 (5): e12651. doi: 10.1111/hel.12651.