

М.Ф. ОСИПЕНКО,  
Е.А. БИКБУЛАТОВА,  
Новосибирский  
государственный  
медицинский  
университет

# Синдром диареи и препараты висмута

*Врачи любой специальности нередко сталкиваются с больными, страдающими синдромом диареи. С физиологических позиций под диареей понимают учащенное опорожнение кишечника (более 3 раз в сутки) жидкими или неоформленными фекалиями объемом более 200 г в сутки.*

**В** основе подразделения синдрома диареи на острую или хроническую лежит длительность данного синдрома. Независимо от сроков и причины возникновения, диарея значительно снижает качество жизни и несет в себе угрозу развития таких серьезных осложнений, как дегидратация и снижение массы тела. Вне сомнения важным аспектом тактики ведения пациентов является необходимость установления причины возникновения диареи и соответственно этиологического подхода к его лечению.

Поскольку это не всегда удается сделать достаточно быстро, проблема симптоматической терапии данного синдрома препаратами с минимальным числом побочных эффектов представляет собой самостоятельную важную медицинскую задачу. С этой целью используют адсорбенты: активированный уголь, диоктаэдрический смектит и другие вяжущие препараты, препараты, влияющие на моторику кишки.

Всемирная гастроэнтерологическая организация разработала четкие практические рекомендации по тактике ведения больных с острой диареей, критериями которой является длительность до 14 дней. Этиологические факторы острой диареи можно разделить на 4 основные группы: бактериальные, вирусные, паразитарные и неинфекционные. Наиболее частая причина из них – кишечные инфекции. Ежегодно в мире регистриру-

ется 500000 случаев острой диареи, в России заболеваемость достигает 750-800 случаев на 10000 взрослого населения (4). По данным ВОЗ, от острой диареи в мире ежегодно умирает около 5 млн детей (1).

К неинфекционным причинам можно отнести употребление большого количества пива или кофе, пищи, богатой клетчаткой, грибов, непереносимость продуктов, прием ряда лекарственных препаратов, а также наличие токсических веществ в пище (тяжелые металлы из консервных банок, нитраты, пестициды, гистамин в рыбе).

Патогенетически острая диарея делится на две группы: водянистая без лихорадки (вызванная неинвазивными возбудителями) и диарея с лихорадкой и кровью в кале (вызванная инвазивными возбудителями) (таблица 1).

Часто причиной водянистой диареи без лихорадки и крови в стуле (или с невысокой лихорадкой) являются неинвазивные микроорганизмы, которые активны только в просвете кишечника. Адсорбируясь на поверхности слизистой оболочки, они вызывают диарею без инвазии в кишечный эпителий, посредством продукции энтеротоксинов и увеличения секреции жидкости. Некоторые микроорганизмы повреждают резорбционную поверхность микроворсин, что приводит к дисахаридазной недостаточности, например *Giardia lamblia*. При неинвазивной диарее в кале отсутствуют лейкоциты; клинически наряду с диареей часто выявляется тошнота, иногда рвота.

**Таблица 1. Основные возбудители острой диареи**

Возбудители	Неинвазивные	Инвазивные
Бактерии	<i>ETEC</i>	<i>Shigella spp</i>
	<i>S. aureus</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Salmonella spp.</i>
	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
	<i>E.coli</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Yersinia</i>
Вирусы	<i>Rotavirus</i>	
	<i>Norwalk virus</i>	
Паразиты	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Cryptosporidium</i>	
	<i>Isospora belli</i>	

Этот вид диареи часто встречается среди путешественников (85% случаев). Диарея, вызванная неинвазивными микроорганизмами, может быть осмотической или секреторной. В основе осмотической диареи лежит дисахаридазная недостаточность в щеточной кайме ворсинок и пристеночном слое слизистой, что приводит к накоплению высокоосмолярных веществ и нарушению резорбции воды и электролитов. Основным механизмом секреторной диареи – активация аденилатциклаза с увеличением синтеза циклического АМФ (аденозинмонофосфата) и усилением секреторной функции эпителия (1).

Другие микроорганизмы пенетрируют кишечный эпителий, вызывая воспаление. Микробные токсины воздействуют на ферментные системы кишечных крипт, приводя к усилению секреции ионов калия, натрия,  $\text{HCO}_3^-$  и пассивной потере воды. Излюбленная локализация инвазивных микроорганизмов – толстая кишка, поэтому стул, как правило, частый, с небольшим количеством крови. В кале – множество лейкоцитов, при посеве выявляются патогенные микроорганизмы (3).

К группам риска развития острой диареи относятся: путешественники, особенно посещающие развивающиеся и тропические страны, туристы, употребляющие грунтовые воды, лица, употребляющие необычную еду (морепродукты или рыба), или питающиеся вне дома: в ресторанах и кафе, особенно «быстрого питания», на банкетах и пикниках. Повышен риск диареи у гомосексуалистов, работников сексуальной сферы, внутривенных наркоманов и ВИЧ-инфицированных, у лиц, находящихся в психиатрических больницах и хосписах.

Острая диарея путешественников (ДП) возникает в основном среди международных путешественников, посещающих тропики и субтропики (22) – наиболее часто при поездке в страны Азии, Африки и Латинской Америки (34-40%) (7, 18, 35). Факторы риска ДП – молодой возраст, нахождение в неблаго-

получных районах в последние 6 месяцев, неразборчивость в еде и напитках, генетическая предрасположенность (16, 28, 35). Основным возбудителем ДП – это энтеротоксигенные штаммы *E. Coli* (ETEC). Клинические проявления начинаются на 2-3 день – боли в животе, водянистый стул 3-5 раз в сутки, редко – гематохезии (в 10%). Заболевание обычно заканчивается выздоровлением на 3-5 день.

В целом лечение острой диареи любой этиологии начинается с организации правильного питания: необходим частый прием пищи небольшими порциями, исключая продукты, содержащие лактозу (молоко) и кофеин (они усиливают диарею). Профилактика или коррекция дегидратации заключаются в употреблении жидкости в количестве 2-3 литров в сутки (при необходимости используют пероральные солевые растворы). В качестве симптоматической терапии используется лоперамид, однако его применение у лихорадящих пациентов (при температуре выше  $38,5^\circ\text{C}$ ), при дизентерии или при повышении лейкоцитов в кале противопоказано (3).

Для лечения инфекционной диареи применяются антибактериальные препараты с учетом чувствительности выделяемой микрофлоры. Это же касается и ДП, для лечения и профилактики которой показали свою эффективность рифаксимин, в связи с его низкой абсорбцией (<0,4%), фторхинолоны, азитромицин (16, 22, 28). Но назначение антибактериальных препаратов должно быть очень осторожным в связи с риском распространения антибактериальной резистентности (19), особенно с профилактической целью.

Для профилактики и лечения тяжелой ДП в последнее время широко обсуждается применение препаратов, содержащих висмут (11, 12, 18, 21). По данным Aranda-Michel J. и Giannella R.A. (12), субса-

лицилат висмута, назначаемый 4 раза в день, позволяет профилактировать ДП в 65% случаев. Висмут не только обладает антимикробной активностью, но и замедляет пассаж неоформленного стула в 16-18% случаев (19). Согласно некоторым другим данным (18, 25), применение субсалицилата вис-

Соли висмута могут быть использованы в схемах лечения острого и хронического диарейного синдрома. Их эффект обусловлен способностью адсорбировать токсины бактерий, некоторые другие соединения, а также предупреждать их адгезию на интестинальной мембране. Соли висмута делают консистенцию стула более густой, уменьшают частоту дефекаций, но не уменьшают объем потерянной жидкости. Несколько маскируя выраженность потери жидкости, они не предупреждают дегидратацию. Поэтому при наличии соответствующих показаний наряду с их использованием должна проводиться адекватная регидратация.

мута позволяет предотвратить 40-65% эпизодов ДП в коротких поездках. Терапевтический эффект препаратов висмута основан на его бактерицидных свойствах. Коллоидный висмут образует комплексы с соединениями на бактериальной стенке, ингибирует ферментные системы (уреазу, каталазу, липазу), а также препятствует адгезии микроорганизмов к эпителиоцитам. Кроме того, висмут обладает вяжущими свойствами (2). Препараты висмута рассматриваются также, как препараты для предотвращения персистенции симптомов после ДП и формирования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (16).

В нашем небольшом исследовании мы попытались оценить эффективность использования различных доз Де-Нола (при монотерапии) для лечения острого диарейного синдрома.

В исследование были включены 75 пациентов с острым диарейным синдромом легкой и средней сте-

**Таблица 2. Характеристика больных с острой диареей, включенных в исследование**

	N	Средний возраст	Пол М / Ж	Длительность диареи перед обращением к врачу (колебания / средняя, дни)	Лихорадка (% больных)
I группа	20	25,6±2,34	6/14	1 – 5 / 1,5±0,8	75
II группа	20	32,4±4,56	7/13	1 – 4 / 0,9±0,89	55
III группа	20	30,8±4,56	9/11	2 – 4 / 1,3±1,3	45
IV группа	15	28,9±3,56	5/15	0 – 3 / 1,1±0,9	67

**Таблица 3. Удовлетворенность эффектом (не нуждались в применении других антидиарейных препаратов) и длительность диареи у больных, получавших рекомендованное лечение**

	Удовлетворенность эффектом терапии (%)	Длительность диареи (дни)	
I группа	88,9	2,5±1,23	$P_{1-4} < 0,05$
II группа	95	2,1±0,98	$P_{2-4} < 0,05$
III группа	89	2,4±1,98	$P_{3-4} < 0,05$
IV группа	67	3,2±1,45	

пени тяжести (без признаков выраженной дегидратации), обратившихся за медицинской помощью в поликлинику. Исключались из исследования пациенты с тяжелым течением диарейного синдрома, нуждающиеся в госпитализации в инфекционное отделение, имеющие фебрильную лихорадку, диарею с кровью, признаки выраженной дегидратации, с отягощенным эпидемиологическим анамнезом.

Пациентам были даны диетические рекомендации, и в зависимости от назначаемых лекарственных препаратов они были разделены на 4 группы случайным методом:

**I группе** больных был назначен Де-Нол в дозе 120 мг по 1 таблетке 4 раза в сутки;

**II группе** больных назначен Де-Нол в дозе 120 мг по 2 таблетки 4 раза в день;

**III группе** больных назначен диоктаэдрический смектит в дозе 1 порошок 3 раза в сутки;

**IV группе** больных назначен акти-

вированный уголь в дозе 5 таблеток 3 раза в день.

Характеристика больных, включенных в исследование, приведена в таблице 2. Из нее следует, что пациенты всех групп достоверно не отличались по возрасту, половой принадлежности, клиническим проявлениям перед включением в исследование (срокам диареи, частоте субфебрильной лихорадки). У всех пациентов проводилось исследование на наличие паразитов в кале.

При окончательной оценке эффективности терапии были учтено, что из первой группы один пациент не явился на контрольное обследование, двое пациентов применяли самостоятельно лоперамид; во II группе 1 пациент самостоятельно принимал лоперамид и антибактериальные средства; в III группе 1 пациент был госпитализирован в связи с утяжелением состояния, двое самостоятельно принимали лоперамид. В IV группе 5 пациентов самостоятельно принимали лоперамид.

Общее количество пациентов, удовлетворенных эффектом терапии (не нуждались в применении других антидиарейных препаратов), – 63 человека (86%). Среди пациентов, получавших Де-Нол, количество удовлетворенных пациентов составило 92,1% (35 из 38 пациентов), диоктаэдрический смектит – 89% (17 из 19), активированный уголь – 67% (10 из 15) (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, пациенты в основном были удовлетворены антидиарейной эффективностью Де-Нола, так же как и диоктаэдрического смектита. Длительность диареи была максимальной при применении активированного угля. Достоверно более короткие сроки диареи отмечались у больных, получавших Де-Нол в дозе 2 таблетки 4 раза в день. Сроки купирования диареи при применении Де-Нола в дозе 1 таблетки 4 раза в день и терапевтических доз диоктаэдрического смектита достоверно не отличались между собой. То есть, выявлен дозозависимый эффект Де-Нола.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Все пациенты обращали внимание на темный цвета стула, трое пациентов отмечали изменение вкуса.

Таким образом, Де-Нол обладает антидиарейным эффектом при остром процессе и сопоставим с эффектом диоктаэдрического смектита. Антидиарейный эффект Де-Нола дозозависимый, т.е. сроки купирования диареи уменьшаются при увеличении дозы препарата. Антидиарейный эффект Де-Нола значительно более выражен, чем при применении активированного угля. Переносимость препарата хорошая.

Другим вариантом течения диареи является хронический диарейный синдром. Важное место в ряду заболеваний, протекающих с хронической диареей, занимает функциональная патология: функциональная диарея и синдром раздраженного кишечника (СРК). В последнее время наряду с психосоматическими факторами, выявлена связь с перенесенными острыми кишечными инфекциями,

**Де-Нол обладает антидиарейным эффектом при остром процессе и сопоставим с эффектом диоктаэдрического смектита. Антидиарейный эффект Де-Нола дозозависимый, т.е. сроки купирования диареи уменьшаются при увеличении дозы препарата. Антидиарейный эффект Де-Нола значительно более выражен, чем при применении активированного угля. Переносимость препарата хорошая.**

# Де-Нол®

висмута трикалия дицитрат



## НАДЕЖНАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии<sup>1,2</sup>
- Качественное заживление пептических и НПВП-индуцированных язв и эрозий<sup>3,4</sup>
- Лечение синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи<sup>5</sup>

(1) Коллектив авторов, 2005 (Третье Московское соглашение)

(2) Malfertheiner P. et al., 2005 (The Maastricht 3 Consensus Report)

(3) Аруин Л.И., 2006

(4) Маев И.В. и соавторы, 2004

(5) Парфенов А.И. и соавторы, 2006

**Таблица 4. Антибактериальные препараты (первой линии), используемые для деконтаминации кишечника при СИБР**

Препараты, суточные дозы <i>per os</i>	Тонкая кишка	Толстая кишка
<b>Сульфаниламиды</b>		
Бисептол и др. 480-960 мг 2 раза /сут.	+	-
Сульгин, фталазол 0,25-0,5 г 4 раза/сут.	+	+
<b>Нитрофураны</b>		
Фуразолидон 0,1 г 4 раза/сут.	+	+
Эрцефурил 0,2 г 3-4 раза/сут.	+	+
<b>Фторхинолоны</b>		
Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза/сут.	+	+
<b>Препараты висмута</b>		
Де-Нол 120 мг 4 раза /сут.	+	+

**Таблица 5. Контролируемые исследования при лечении МК**

<b>Будесонид:</b> 3 исследования, 2 мета-анализа, n = 94 пациента с коллагенозным колитом	Положительный эффект Уровень доказательности 1a
<b>Преднизолон:</b> 1 небольшое исследование, n = 12 пациентов с коллагенозным колитом	Незначительный эффект Уровень доказательности 1b
<b>Препараты висмута:</b> 1 небольшое исследование, n = 14 пациентов с коллагенозным и лимфоцитарным колитом	Положительный эффект Уровень доказательности 1b

что позволило выделить вариант течения – постинфекционный СРК. В работе Парфенова А.И. и соавторов при обследовании 750 больных с СРК у 71% больных выявлены маркеры перенесенных инфекций (4, 5). Наряду с общеизвестными препаратами, изучалось применение антибактериальных препаратов для лечения данного варианта течения СРК. В результате трехнедельной терапии Де-Нолом у этой группы больных получена положительная динамика, характеризующаяся развитием ремиссии СРК, нормализацией состава кишечной микрофлоры. Поэтому Де-Нол, обладающий свойствами кишечного антисептика, может быть включен

в комплексную терапию постинфекционной СРК (5). По некоторым данным, соли висмута не уступают лоперамиду и уменьшают количество дефекаций на 50%, одновременно купируя и сопутствующую симптоматику.

Другой возможной причиной хронической диареи является синдром избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР), под которым понимают транслокацию условно-патогенной микрофлоры в тонкую кишку из других биотопов и повышение содержания бактерий в тонкой кишке. Чаще СИБР развивается вследствие конкретных причин – недостаточности баугиниевой заслонки, болезни Крона,

резекции илеоцекального клапана, длительного приема антисекреторных препаратов. Рост микрофлоры при СИБР приводит к избыточной продукции органических кислот, что приводит к увеличению осмолярности кишечного содержимого, снижению pH и возникновению осмотической диареи. С другой стороны, бактериальная деконъюгация желчных кислот стимулирует интерстициальную секрецию воды и электролитов и, как следствие, приводит к секреторной диарее (8). СИБР является показанием к проведению антибактериальной деконтаминации кишечника. К препаратам первой линии относятся препараты висмута, обладающие антибактериальной активностью (таблица 4) (8).

Нераспознанной, но, согласно данным литературы, нередко встречающейся причиной хронической диареи, является микроскопический колит (МК). Как свидетельствуют исследования, случаи, описанные как хроническая диарея неуточненной этиологии, в 60% является симптомом МК (6, 10, 23, 32). Микроскопический колит включает хроническую водянистую диарею, нормальную или почти нормальную картину слизистой при эндоскопии, гистологически сохранение архитектуры крипт, увеличение воспалительных клеток в собственной пластинке и интраэпителиальных лимфоцитов, наличие пластов коллагена при коллагенозном варианте МК (15, 24, 25, 29). HLA-DQ-генотип ассоциирован с развитием МК (29). Этиология МК неизвестна (34). Патогенез диареи при МК – это уменьшение абсорбции воды в кишечнике под воздействием медикаторов воспаления (30). Прогноз при МК благоприятен, часто возникает длительная спонтанная ремиссия. Патология не является фактором риска развития колоректального рака, не влияет на продолжительность жизни, но снижает качество жизни (24, 30).

Однозначных рекомендаций по лечению МК нет. В обзоре Tagkalidis P. и соавт. приводятся данные об изучении эффективности следующих препаратов: висмута субсалицила-

**Терапевтический эффект препаратов висмута основан на его бактерицидных свойствах. Коллоидный висмут образует комплексы с соединениями на бактериальной стенке, ингибирует ферментные системы (уреазу, каталазу, липазу), а также препятствует адгезии микроорганизмов к эпителиоцитам. Кроме того, висмут обладает вяжущими свойствами. Препараты висмута рассматриваются также как препараты для предотвращения персистенции симптомов после ДП и формирования постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.**

та – 1 исследование, 1 – босвеллия серрата (ладана), 1 – пробиотиков, 1 – преднизолона и 3 – будесонида (13). Положительный эффект получен только при лечении будесонидом и препаратами коллоидного висмута (32) (таблица 5).

В 1998 г. Fine и Lee провели первое пилотное исследование солей висмута у 13 больных МК. Пациенты получали висмута субсалицилат 262 мг по 8 таблеток в день в течение 8 недель. У 11 человек исчезла диарея, при гистологическом исследовании у 9 пациентов исчезли признаки воспаления (6). При применении висмута в той же дозировке у 9 пациентов (8 таблеток по 262 мг ежедневно 8 недель) продемонстрирована его более высокая эффективность как при клинической оценке ( $p = 0,003$ ), так и по данным морфологии ( $p = 0,003$ ) по сравнению с плацебо (13). Многие врачи предпочитают будесонид для достижения ремиссии при МК,

но в связи с высокой ценой к препаратам первой линии в лечении МК относят антидиарейные препараты и висмута субсалицилат (15, 25, 34). Лоперамид, дифениксилат атропина, холистриамин хорошо переносятся, однако диарейный синдром не был купирован у 40% пациентов (27). Глюкокортикостероиды и иммуномодуляторы относятся к препаратам второго ряда (17), хотя требуются рандомизированные исследования для дальнейшей выработки тактики лечения (29).

При антибиотико-ассоциированной диарее, вызванной *Clostridium difficile*, в качестве препаратов резерва рассматриваются альтернативные антимикробные препараты. К ним относятся соли висмута, поскольку тестирование субцитрата висмута показало наличие чувствительности к нему клостридии *in vitro* (26).

Проводятся исследования эффективности препаратов висмута

для профилактики диареи при химиотерапии рака (при применении флавопиридола, доцетакселя) (17).

Таким образом, соли висмута могут быть использованы в схемах лечения острого и хронического диарейного синдрома. Их эффект обусловлен способностью адсорбировать токсины бактерий, некоторые другие соединения, а также предупреждать их адгезию на интестинальной мембране. Соли висмута делают консистенцию стула более густой, уменьшают частоту дефекаций, но не уменьшают объем потерянной жидкости. Несмотря на маскируя выраженность потери жидкости, они не предупреждают дегидратацию. Поэтому при наличии соответствующих показаний наряду с их использованием должна проводиться адекватная регидратация. Очень редко они могут вызвать запоры, а также взаимодействовать с теofilлином и дигоксином. 

### Список литературы:

1. Михайлов И.Б. Фармакотерапия острой диареи у детей// Санкт-Петербург, 2006 – 16с.
2. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника// Приложение РМЖ, том 8, № 2 – 2006 – С.3-6.
3. Практические руководства 2000 – 2006 гг. Всемирная гастроэнтерологическая организация OMGE// Новосибирск, 2007г – С.82-86.
4. Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Осипов А.Г. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – новое в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний // Consilium medicum, 2006 – экстравыпуск – С.8-12.
5. Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Осипов А.Г. Особенности комплексной терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2007 – № 1-2 – С. 94.
6. Тромм А. Микроскопический колит – коллагенозный и лимфоцитарный колит// Dr.Falk Pharma, 2007 – 32с.
7. Шептулин А.А. Современные возможности применения различных форм имодиума в лечении больных с острой диареей и синдромом раздраженного кишечника (функциональной диареей)//Клинический перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2001 – № 3 – С. 26-30.
8. Э.П. Яковенко и соавт. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике – клиническое значение и вопросы терапии// Consilium medicum, 2006 – экстравыпуск – С. 3-8.
9. Abdo A.A., Beck P. Diagnosis and management of microscopic colitis// Can Fam Physician. 2003 Nov; 49: 1473-8.
10. Abdo A.A., Urbanski S.J., Beck P.L. Lymphocytic and collagenous colitis: the emerging entity of microscopic colitis. An update on pathophysiology, diagnosis and management// Can J Gastroenterol. 2003 Jul; 17(7): 425-32.
11. Antidiarrheal drug products for over-the-counter human use; amendment of final monograph. Final rule. Food and Drug Administration, HHS. Fed Regist. 2004 May 12; 69(92): 26301-2.
12. Aranda-Michel J., Giannella R.A. Acute diarrhea: a practical review. Am J Med. 1999 Jun; 106(6): 670-6.
13. Chande N., McDonald J.W., Macdonald J.K. Interventions for treating lymphocytic colitis// Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD006096.
14. Chowdhury H.R. et al. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea// Acta Paediatr. 2001 Jun; 90(6): 605-10. Comment in: Acta Paediatr. 2001 Jun; 90(6): 601-4.
15. Delgado J., Delgado B., Fich A., Odes S. Microscopic colitis// Isr Med Assoc J. 2004 Aug; 6(8): 482-4.
16. DuPont H.L. Travellers' diarrhoea: contemporary approaches to therapy and prevention// Drugs. 2006; 66(3): 303-14.
17. El-Rayes B.F. et al. A phase I study of flavopiridol and docetaxel// Invest New Drugs. 2006 Jul; 24(4): 305-10.
18. Ericsson C.D. Travellers' diarrhoea// Int J Antimicrob Agents. 2003 Feb; 21(2): 116-24.
19. Ericsson C.D. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of traveler's diarrhea// Clin Infect Dis. 2005 Dec 1; 41 Suppl 8: S. 557-63.
20. Guarino A., Bruzzese E. Which place for bismuth subsalicylate in the treatment of enteric infections?// Acta Paediatr. 2001 Jun; 90(6): 601-4. Comment on: Acta Paediatr. 2001 Jun; 90(6): 605-10.
21. Hill DR. Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans traveling to developing countries// Am J Trop Med Hyg. 2000 May; 62(5): 585-9.
22. Koo H.L., DuPont H.L. Current and future developments in travelers' diarrhea therapy// Expert Rev Anti Infect Ther. 2006 Jun; 4(3): 417-27.
23. Lazenby A.J. Collagenous and lymphocytic colitis// Semin Diagn Pathol. 2005 Nov; 22(4): 295-300.
24. Loftus E.V. Microscopic colitis: epidemiology and treatment// Am J Gastroenterol. 2003 Dec; 98(12 Suppl): S31-6.
25. Nyhlin N. et al. Systematic review: microscopic colitis// Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jun 1; 23(11): 1525-34 Comment in: Aliment Pharmacol Ther. 2006 Aug 1; 24(3): 561; author reply 562.
26. Mahony D.E., et al. Antimicrobial activities of synthetic bismuth compounds against *Clostridium difficile*// Antimicrob Agents Chemother. 1999 Mar; 43(3): 582-8 (46).
27. Pardi D.S., et al. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes// Am J Gastroenterol. 2002 Nov; 97(11): 2829-33.
28. Rendi-Wagner P., Kollaritsch H. Drug prophylaxis for travelers' diarrhea// Clin Infect Dis. 2002 Mar 1; 34(5): 628-33.
29. Schiller L.R. Microscopic colitis syndrome: lymphocytic colitis and collagenous colitis// Semin Gastrointest Dis. 1999 Oct; 10(4): 145-55.
30. Schiller L.R. Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome// J Clin Gastroenterol. 2004 May-Jun; 38(5 Suppl): S27-30.
31. Shlim D.R. Update in traveler's diarrhea// Infect Dis Clin North Am. 2005 Mar; 19(1): 137-49.
32. Tagkalidis P., Bhatnal P., Gibson P. Microscopic colitis// J Gastroenterol Hepatol. 2002 Mar; 17(3): 236-48.
33. Thomas R.E. Preparing patients to travel abroad safely. Part 4: Reducing risk of accidents, diarrhea, and sexually transmitted diseases// Can Fam Physician. 2000 Aug; 46: 1634-8.
34. Wall G.C., Schirmer L.L., Page M.J. Pharmacotherapy for microscopic colitis // Pharmacotherapy. 2007 Mar; 27(3): 425-33.
35. What to do about traveller's diarrhoea// Drug Ther Bull. 2002 May; 40(5): 36-8.