



УДК 616.34-008.314.4-085:615.33

ЗАКОРДОНЕЦ Л.В.¹, КРАМАРЕВ С.А.¹, БЕРЕГОВАЯ Т.В.², ТОЛСТАНОВА А.Н.², ДОВБИНЧУК Т.В.²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

²Национальный медицинский университет имени Тараса Шевченко

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Резюме. В статье представлены современные взгляды на механизмы развития диареи, связанной с приемом антибиотиков, описаны методы лечения и профилактики развития антибиотик-ассоциированных диарей. На основании экспериментальных данных доказана целесообразность назначения *Saccharomyces boulardii* (Энтерол[®] 250) для предупреждения развития диареи, вызванной использованием антибиотиков широкого спектра действия.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, диарея, *Saccharomyces boulardii*, *Clostridium difficile*, цефтриаксон.

Согласно критериям ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — это 3 и более эпизода неоформленного или водянистого стула в течение 2 или более дней подряд, связанных с приемом антибактериальных препаратов. ААД развивается у 5–35 % пациентов на фоне лечения антибиотиками или в течение 8 недель после их отмены [1, 2]. В отдельных клиниках частота ААД повышается до 62 % [3]. В детской популяции уровень ААД колеблется от 11 до 40 % [4]. В Украине частота ААД у детей составляет 15,5 %, но увеличивается в 3 раза при носительстве токсигенных штаммов *Cl.difficile* [5].

При развитии ААД увеличивается длительность госпитализации пациентов, повышается риск развития осложнений и других нозокомиальных инфекций [6]; при этом стоимость лечения может возрастать в 4 раза [7].

Наиболее часто ААД регистрируется у пациентов, длительно находящихся в стационаре [8], особенно в палатах интенсивной терапии, у лиц пожилого возраста, при использовании антибиотиков широкого спектра действия [1, 2, 8]. Также частота ААД возрастает при иммунодефицитных состояниях, зондовом кормлении, при хирургических вмешательствах, приеме антисекреторных препаратов. Практически любой антибактериальный препарат может вызвать ААД, но чаще она развивается при приеме клиндамицина (20–30 %), амоксицилина/клавуланата (10–25 %), цефалоспоринов 2–3-го поколения (9–25,8 %), эритромицина (11–16 %), кларитромицина и ампициллина (5–10 %) [1, 5, 9].

Диарея, связанная с *Cl.difficile* (CdAD), составляет 10–25 % всех случаев ААД [2]. Однако *Cl.difficile* выделяется у 50–75 % пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом и почти у 100 % пациентов с псевдомембранозным колитом. В случаях ААД, когда инфекционный агент выделить не удастся, говорят об идиопатической ААД (ИААД).

Развитие ААД обусловлено нарушением качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, фармакологическим, токсическим и аллергическим действием антибактериального препарата. В зависимости от ведущего патогенетического механизма выделяют следующие виды диарей: осмотическая, секреторная, гипермоторная, инфекционная.

1. Осмотическая (гиперосмолярная) диарея на фоне антибиотикотерапии может развиваться за счет нарушения метаболизма углеводов вследствие снижения анаэробов в полости толстого кишечника (например, на фоне приема ампициллина, клиндамицина, нетилмицина, метронидазола, эритромицина) [9–11]. Снижение расщепления углеводов сопровождается повышением осмотического давления в просвете кишечника и развитием диареи. Также осмотическая диарея может развиваться из-за неполного всасывания некоторых антибиотиков или их метаболитов (например, цефиксима и цефоперазона). Чрезмерная деконъюгация и дегидроксилирование желчных кислот на

© Закордонец Л.В., Крамарев С.А., Береговая Т.В., Толстанова А.Н., Довбинчук Т.В., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

фоне дисбиотических изменений приводит к нарушению образования мицелл и всасывания жиров, что также способствует развитию осмотической диареи. Кроме того, прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника некоторых антибиотиков (например, неомицина, канамицина, тетрациклинов) также вызывает мальабсорбцию и диарею [12].

2. Гипермоторная диарея развивается за счет нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и обусловлена главным образом фармакологическими свойствами препаратов. Эритромицин и другие 14-членные макролиды за счет стимуляции мотилиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта повышают давление в пищеводном сфинктере, увеличивают скорость желудочной эвакуации и время транзита кишечного содержимого в проксимальных отделах толстой кишки [11, 13]. Клавулановая кислота стимулирует перистальтику тонкого кишечника [11]. Бета-лактамы антибиотики (преимущественно цефалоспорины) могут стимулировать моторику кишечника, воздействуя на постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентеральных сплетениях [14].

3. Секреторная диарея развивается за счет нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот. На фоне приема некоторых антибиотиков (например, клиндамицина, ампициллина) снижается количество 7 α -дегидроксилирующих лактобактерий, что приводит к накоплению первичных желчных кислот (хенодезоксихолевой), которые стимулируют секрецию хлора и воды в полость толстого кишечника [11]. Кроме этого, уменьшение анаэробов в полости толстого кишечника на фоне антибактериальной терапии сопровождается снижением синтеза масляной кислоты [10], которая регулирует всасывание натрия и воды, что также способствует развитию секреторной диареи.

4. Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника и способствуют росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium* spp., *Candida* spp., *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*) [2, 6, 11]. В последние годы все более актуальной становится проблема инфекций, связанных с *Cl. difficile*. Это связано с появлением новых высоковирулентных штаммов *Cl. difficile* (риботипы 027, 078, 106) с высокой резистентностью к фторхинолонам и цефалоспорином 2–3-го поколения, с которыми связывают увеличение частоты и тяжести CdAD [15]. Летальность от CdAD колеблется от 4,9 до 22 % [16]. CdAD развивается только при снижении колонизационной резистентности нормофлоры кишечника, что способствует адгезии возбудителя к клеткам слизистой оболочки кишечника. *Cl. difficile* продуцирует два токсина (токсин А и В), с которыми связывают основные проявления инфекции. Некоторые штаммы *Cl. difficile* синтезируют бинарный токсин, функция которого пока не установлена. Токсин А связывается со специфическими рецепторами на апикальной поверхности эпителиальных клеток, вызывает изменения цитоскелета и повреждение плотных соединений между клетками. Это способствует про-

никновению токсина В внутрь клетки, его присоединению к базальной мембране, повышению проницаемости сосудов, выбросу нейропептидов (нейротензину, субстанции Р) и провоспалительных цитокинов (лейкотриенов, простагландина E₂, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF α), апоптозу эпителиальных клеток, образованию псевдомембран, гиперсекреции воды и электролитов [17].

В развитии ААД, как правило, реализуется несколько механизмов развития диареи, которые часто взаимосвязаны. Например, снижение численности анаэробов в толстом кишечнике может приводить к развитию осмотической, секреторной и инфекционной диареи одновременно.

Лечение ААД

При появлении у пациента симптомов ААД необходимо отменить антибактериальный препарат, который вызвал развитие диареи. В большинстве случаев ИААД и у трети пациентов с нетяжелыми формами CdAD этого достаточно для нормализации состояния пациента [18].

При отсутствии положительной динамики от отмены антибиотика назначается этиотропная терапия, направленная на элиминацию инфекционного агента, вызвавшего диарею. При легкой и средней степени тяжести *Cl. difficile*-инфекции назначают метронидазол (А-1), при тяжелой форме инфекции и/или резистентности к метронидазолу — ванкомицин орально (А-1) [18]. Однако антибактериальная терапия CdAD оказывается неэффективной в 18,2 % случаев при использовании метронидазола и в 2,8 % случаев назначения ванкомицина [19, 20]. Возможно, это связано с чувствительностью *Cl. difficile* к этим препаратам. По данным S. Pelaez (2002), у 6,3 % штаммов *Cl. difficile*, выделенных им за 8-летний период наблюдения, отсутствовала чувствительность к метронидазолу в концентрации 32 г/мл, и 3,1 % штаммов *Cl. difficile* были резистентными к ванкомицину в концентрации 4–16 г/мл [21]. Также следует учитывать, что *Cl. difficile* является этиологическим агентом только 10–25 % ААД [2], другими инфекционными причинами ААД могут быть *Clostridium* spp., *Candida* spp., *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, токсигенные штаммы *Klebsiella oxytoca*. В таких ситуациях антибактериальную терапию ААД корректируют с учетом чувствительности этиологического агента. К сожалению, даже при эффективном лечении первичного эпизода ААД у 15–30 % пациентов в течение 2–12 недель после полного выздоровления наблюдаются рецидивы [6, 22].

В комплексном лечении ААД используют сорбенты [23], проводят коррекцию водно-электролитного баланса, при наличии лактазной недостаточности исключают из рациона молочные продукты и добавляют ферментные препараты [24]. Пациентам с CdAD следует избегать приема антидиарейных препаратов, опиатов.

Эффективность использования пробиотиков для лечения первичной ААД пока не доказана, но их нередко применяют в качестве вспомогательной терапии при рецидивирующем течении *Cl. difficile*-инфекции

[25]. Например, при сочетанном назначении высоких доз ванкомицина (2 г/сут) и *S.bouardii* пациентам с рецидивирующим течением *Cl.difficile*-инфекции частота рецидивов снижалась до 16,7 % по сравнению с 50 % после изолированного курса ванкомицина в высоких дозах ($p \leq 0,05$) [26].

Профилактика ААД

Для снижения частоты ААД необходим строгий контроль за назначением антибиотиков с учетом микробиологических особенностей патогенных штаммов, циркулирующих в определенной местности [16, 18]. Следует строго по показаниям назначать препараты, которые наиболее часто вызывают ААД (например, клиндамицин, цефалоспорины).

Многочисленные экспериментальные и клинические данные показали положительный эффект от использования пробиотиков для профилактики ААД. По данным L.V. McFarland (2010), из 41 рандомизированного и плацебо-контролируемого исследования 58 % показали достоверную эффективность от использования пробиотиков в профилактике ААД [6]. При обобщении данных 16 рандомизированных исследований по использованию пробиотиков на фоне антибактериальной терапии у детей установлено, что ААД встречалась у 9 % пациентов в пробиотических группах и у 18 % пациентов в группах контроля [27]. Наиболее часто назначают *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Saccharomyces bouardii* — изолированно или в различных комбинациях. К сожалению, на сегодняшний день имеется недостаточная доказательная база эффективности и профиля безопасности большинства из этих пробиотиков. Например, согласно последнему широкомасштабному рандомизированному контролируемому исследованию, использование смеси лакто- и бифидобактерий оказалось неэффективным в профилактике ААД у пожилых людей (ААД развилась у 10,8 % пациентов в пробиотической группе и у 10,4 % пациентов в контрольной группе) [28]. При метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований по использованию пробиотиков для профилактики ААД выявлено, что только *Saccharomyces bouardii* и *Lactobacillus rhamnosus GG* достоверно снижали частоту ААД, при этом *Saccharomyces bouardii* показали эффективность и для профилактики CdAD [29].

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД связана с непосредственным влиянием на патогены и их токсины, с иммуномодулирующей активностью и с усилением барьерной функции кишечника. При этом только у *Saccharomyces bouardii* выявлена способность продуцировать 54-kDa протеазу, которая непосредственно инактивирует токсины *Cl.difficile* и блокирует эпителиальные рецепторы для фиксации *Cl.difficile* [26]. Также *Saccharomyces bouardii* стимулируют выработку иммунного ответа к токсинам А и В *Cl.difficile* [26]. Выявлено, что *Saccharomyces bouardii* способны защищать клетки кишечника и печени от токсического воздействия антибиотиков (например, клиндамицина), что проявлялось в снижении уровня перекисно-

го окисления липидов, уменьшении инфильтрации нейтрофилов [30]. Кроме того, введение *Saccharomyces bouardii* на фоне приема клиндамицина предупреждало повышение времени транзита по кишечнику, вызванного этим антибиотиком [30].

Нами была выполнена работа по изучению эффективности использования *Saccharomyces bouardii* (Энтерол®250) для профилактики развития ААД на фоне введения цефтриаксона. Экспериментальная часть проводилась на белых крысах-самцах линии Wistar с массой тела 230–300 г. Крысы были разделены на 3 группы: 1-я группа крыс (контрольная) получала дистиллированную воду в течение 14 дней ($n = 6$), 2-я группа крыс ($n = 6$) получала цефтриаксон в дозе 1770 мг/м²/сут внутримышечно в течение 14 дней, 3-й группе крыс ($n = 6$) параллельно с введением цефтриаксона в дозе 1770 мг/м²/сут вводили *Saccharomyces bouardii* (Энтерол®250) в дозе 10 мг/сут в течение 14 дней. На 15-й день *in vivo* изучали транспорт воды и электролитов. В течение всего периода наблюдения ежедневно регистрировали частоту и характер стула, массу тела и поведение животных.

За период наблюдения все крысы набирали массу тела. Клинически на фоне введения цефтриаксона (2-я группа) начиная с 3-го дня терапии и до конца эксперимента у 16,7–50 % крыс наблюдалась диарея (рис. 1). На фоне введения Энтерола®250 количество крыс с диареей было меньше почти в 2 раза (рис. 1).

После 14-дневного курса цефтриаксона у крыс достоверно увеличивалась секреция калия по сравнению с контрольной группой ($-1,51 \pm 1,14$ и $-1,15 \pm 0,82$, $p < 0,01$), происходила реверсия суммарного потока ионов хлора с всасывания на секрецию (рис. 2). При добавлении Энтерола®250 всасывание хлора достоверно увеличивалось ($13,89 \pm 20,36$ по сравнению с $-1,05 \pm 15,62$ в группе цефтриаксона, $p < 0,01$) и приближалось к показателям контрольной группы, суммарное всасывание воды несколько возрастало ($47,19 \pm 28,61$ и $43,74 \pm 17,69$ соответственно), но увеличивалась секре-

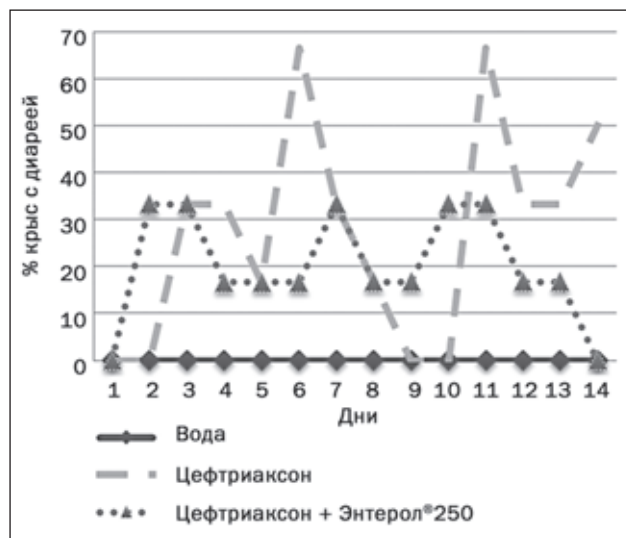


Рисунок 1. Частота диареи у крыс на фоне введения цефтриаксона или при сочетанном введении цефтриаксона и Энтерола®250

ция калия ($-2,82 \pm 0,98$ по сравнению с $-1,15 \pm 0,82$ в группе цефтриаксона, $p < 0,01$). Всасывание ионов натрия при добавлении Энтерола®250 приближалось к показателям контрольной группы (рис. 2).

В физиологических условиях процессы всасывания и секреции в кишечнике четко сбалансированы. Суммарная всасывательная способность толстого кишечника составляет 5–6 л/сут. Превышение этого объема за счет повышения секреции или снижения всасывания воды и электролитов сопровождается развитием диареи. В ходе выполнения нашей работы было выявлено, что после 14-дневного курса цефтриаксона значительно изменялся транспорт хлора: суммарный поток с всасывания менялся на секрецию. Учитывая, что транспорт воды осуществляется преимущественно пассивно по осмотическому градиенту, созданному транспортом ионов, увеличение секреции ионов хлора колоноцитами сопровождается выходом воды в полость кишечника и способствует развитию диареи. В толстой кишке секреция хлора осуществляется через цАМФ-зависимые (CFTR) и кальций-активированные (CaCC) хлор-селективные каналы. D. Czerucka с

соавт. (1999) выявили, что *S.boulevardii* способны ингибировать секрецию хлора, вызванную холерным токсином, как через CFTR каналы, так и через CaCC каналы [31]. Мы также установили, что добавление *S.boulevardii* (Энтерол®250) предотвращало изменения в транспорте хлора, вызванные цефтриаксоном, и предупреждало развитие диареи. Кроме непосредственного влияния на хлор-селективные каналы, *S.boulevardii* способны предупреждать развитие ААД за счет угнетения роста патогенных микроорганизмов и поддержания нормофлоры кишечника. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые образуются при расщеплении углеводов нормофлорой кишечника, усиливают всасывание хлора через активацию Cl⁻/КЦЖК и HCO₃⁻/КЦЖК обменников, что также предупреждает развитие диареи.

Таким образом, включение *S.boulevardii* (Энтерол®250) на фоне антибактериальной терапии цефтриаксоном является патогенетически обоснованным методом профилактики развития ААД, что подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными данными [26, 29, 30].

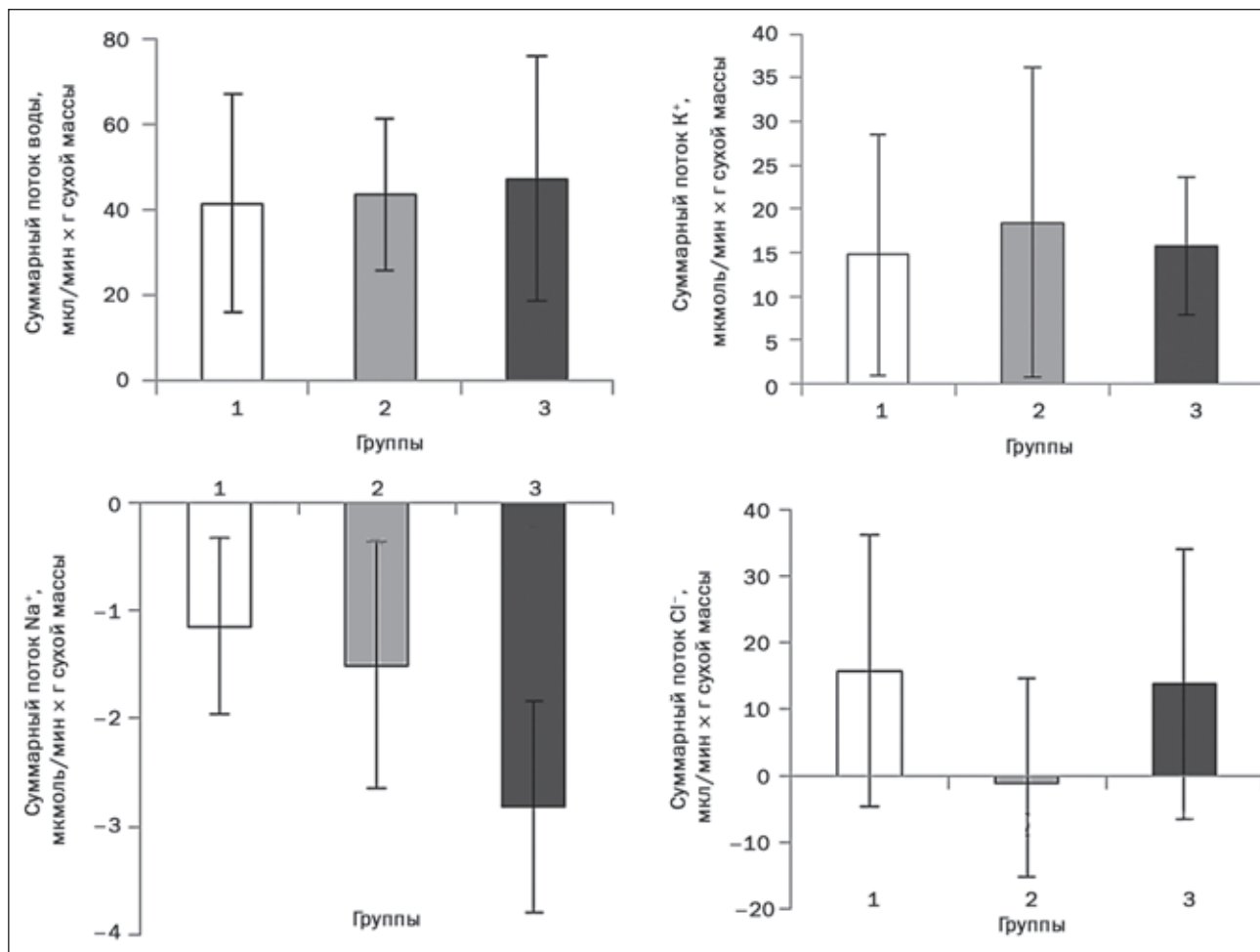


Рисунок 2. Показатели транспорта воды и электролитов у крыс на фоне введения цефтриаксона или при сочетанном введении цефтриаксона и Энтерола®250

Примечания: 1 – контрольная группа крыс, 2 – группа крыс, которые получали цефтриаксон, 3 – группа крыс, которые на фоне цефтриаксона получали Энтерол®250. Данные представлены в виде $M \pm SD$, $n = 6$.

Список літератури

1. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 47. — P. 43-50.
2. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 5. — P. 334-339.
3. LaRosa M., Bottaro G., Gulino N. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children: a multicentric double-blind vs. placebo study // *Minerva Pediatr.* — 2003. — № 55. — P. 447-452.
4. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — № 37. — P. 22-26.
5. Майданник В.Г. Антибіотикасоціована діарея, пов'язана з *Clostridium difficile* // *Здоров'я України.* — 2010. — С. 20-22.
6. McFarland L.V., 2010 Probiotics and Diarrhea // *Ann. Nutr. Metab.* — 2010. — № 57 (suppl. 1). — P. 10-11.
7. Vonberg R.P., Reichardt C., Behnke M. et al. Cost of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *J. Hosp. Infect.* — 2008. — Vol. 70. — P. 15-20.
8. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // *Dig. Dis.* — 1998. — Vol. 16. — P. 292-307.
9. Lusk R.H., Fekety F.R., Silva J.J., Bodendorf T., Devine B.J., Kawanishi H., Korff L., Nakauchi D., Rogers S., Siskin S.B. Gastrointestinal side effects of clindamycin and ampicillin therapy // *J. Infect. Dis.* — 1977. — Suppl. 135. — P. 111-119.
10. Clausen M.R., Bonnen H., Tvede M., Brobeck-Mortensen P. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 101. — P. 1497-504.
11. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 27. — P. 702-710.
12. Dobbins W.O., Herrero B.A., Mansbach C.M. Morphologic alterations associated with neomycin induced malabsorption // *Am. J. Med. Sci.* — 1968. — Suppl. 225. — P. 63-77.
13. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. — М., 2000. — 184 с.
14. David M.S., Donald H.A., Fabio B. Association Between Antibiotic Use and Primary Idiopathic Intussusception // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2003. — Suppl. 157(1). — P. 54-59.
15. Cartman S.T., Heap J.T., Kuehne S.A., Cockayne A., Minion N.P., 2010. The emergence of 'hypervirulence' in *Clostridium difficile* // *International Journal of Medical Microbiology.* — 2010. — Vol. 300. — P. 387-395.
16. National *Clostridium difficile* Standards Group. Report to the Department of Health // *J. Hosp. Infect.* — 2004. — Vol. 56 (suppl. 1). — P. 1-38.
17. Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic // *Beneficial Microbes.* — 2013. — № 4(1). — P. 39-51.
18. Bauer M.P., Kuijper E.J., van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2009. — № 15(12). — P. 1067-1079.
19. Musher D.M., Aslam S., Logan N. et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40(11). — P. 1586-1590.
20. Aslam S., Hamill R.J., Musher D.M. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies // *Lancet Infect Dis.* — 2005. — № 5(9). — P. 549-557.
21. Peláez T., Alcalá L., Alonso R., Rodríguez-Crèixems M., García-Lechuz J.M. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46(6). — P. 1647-1650.
22. Huebner E.S., Surawicz C.M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhea // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — № 2. — P. 203-208.
23. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Смекта в лечении заболеваний кишечника // *Русский медицинский журнал.* — 2005. — Т. 13, № 7. — С. 464.
24. Мазанкова Л.Н. Вторичная дисахаридазная недостаточность у детей: клиника, диагностика, тактика терапии: Практическое пособие для врачей. — М., 2010. — 13 с.
25. Martinez F.J., Leffler D.A., Kelly C.P. *Clostridium difficile* outbreaks: prevention and treatment strategies // *Risk Management and Healthcare Policy.* — 2012. — № 5. — P. 55-64.
26. McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients // *World J. Gastroenterol.* — 2010 May 14. — Vol. 16(18). — P. 2202-2222.
27. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011, Nov 9. — № 11: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub3.
28. Allen S.J., Wareham K., Wang D., Bradley C., Hutchings H., Harris W., Dhar A., Brown H., Foden A., Gravenor M.B. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* — 2013. — Early Online Publication, 8 August.
29. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Suppl. 101(4). — P. 812-822.
30. Duman D.G., Kumral Z.N., Ercan F., Deniz M., Can G., Çağlayan Yeğen B. *Saccharomyces boulardii* ameliorates clarithromycin- and methotrexate-induced intestinal and hepatic injury in rats // *Br. J. Nutr.* — 2013. — № 2. — P. 1-7.
31. Czerucka D. et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP-Ca²⁺-dependent Cl⁻ secretion in T84 cells // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 2359-2368.

Получено 09.10.13 □

Закордонєць Л.В.¹, Крамарьов С.О.¹, Берегова Т.В.², Толстанова А.М.², Довбинчук Т.В.²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²Національний медичний університет імені Тараса Шевченка

АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНА ДІАРЕЯ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ

Резюме. У статті надані сучасні погляди на механізми розвитку діареї, яка пов'язана з застосуванням антибіотиків, описані методи лікування та профілактики розвитку антибіотик-асоційованих діарей. На підставі експериментальних даних доведено доцільність призначення *Saccharomyces boulardii* (Ентерол®250) для попередження розвитку діареї, викликаній використанням антибіотиків широкого спектра дії.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея, діарея, антибіотики, *Saccharomyces boulardii*, *Clostridium difficile*, цефтріаксон.

Zakordonets L.V.¹, Kramarev S.A.¹, Beregova T.V.², Tolstanova A.N.², Dovbynchuk T.V.²

¹O.O. Bohomolets National Medical University,

²Taras Shevchenko National University

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND POSSIBLE CORRECTION

Summary. The article presents the current views on the mechanisms of diarrhea associated with antibiotics, describes methods of treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. The experimental results proved the feasibility of using *Saccharomyces boulardii* (Enterol) for the prevention of diarrhea caused by the use of broad-spectrum antibiotics.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, diarrhea, antibiotics, *Saccharomyces boulardii*, *Clostridium difficile*, ceftriaxone.