

# Антибиотик-ассоциированная диарея

О.В. Швец

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Антибиотик-ассоциированная диарея является частым осложнением антибактериальной терапии. Особую опасность для пациента и окружающих представляют случаи *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Диагностика последней основана на выявлении токсинов и токсигенных штаммов *Clostridium difficile* с помощью полимеразной цепной реакции. В лечении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи используют метронидазол и ванкомицин. Эффективно комбинировать эти антибактериальные препараты с пробиотиками. Выбор оптимального пробиотического препарата должен быть основан на наличии доказательств клинической эффективности определенного вида и штамма пробиотических бактерий.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, антибиотик, псевдомембранозный колит, токсический мегаколон, метронидазол, ванкомицин, пробиотики.

Под антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) понимают разновидность диареи, которая возникает на фоне текущего или недавно прекращенного приема антибиотиков.

Преимущественно такая диарея протекает легко и исчезает вскоре после окончания приема антибактериальных препаратов. Частота этого побочного эффекта зависит от вида применяемого антибиотика и варьирует от 5% до 30% от всех назначений антибактериальной терапии [1].

Одной из самых опасных причин ААД признана бактериальная инфекция, вызванная *Clostridium difficile*. Эта инфекция является наиболее частой у госпитализированных пациентов, ее частота составила в США в 2008 году 8 случаев на 1000 госпитализаций [2]. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (КДАД) является проявлением воспалительного процесса в ободочной кишке. Тяжесть воспаления обуславливает выраженность морфологических изменений слизистой оболочки (от поверхностного воспаления до псевдомембранозного колита) и клинические особенности КДАД.

Механизм развития ААД, в том числе и КДАД, связывают с угнетением роста нормальной (комменсальной) микро-

флоры толстой кишки и последующей колонизацией слизистой оболочки патогенной флорой. Последняя может иметь полирезистентность к антибактериальным препаратам и обуславливать воспалительные изменения в слизистой оболочке и нарушение функции кишечника. Патогенные бактерии способны продуцировать эндо- и экзотоксины. Их эффекты могут вызывать разнообразные, в том числе тяжелые, клинические проявления. Механизмы развития псевдомембранозного колита схематически представлены на рис. 1.

## Факторы риска ААД

Фактически любой антибиотик может провоцировать ААД, включая КДАД с псевдомембранозным колитом. Тем не менее, есть препараты, которые имеют более значимую статистику таких побочных эффектов. Следует обратить внимание на следующие группы антибиотиков:

- цефалоспорины, особенно цефиксим и цефподоксим;
- пенициллины, например ампициллин и амоксициллин;
- клиндамицин;
- эритромицин;
- фторхинолоны, такие, как ципрофлоксацин и левофлоксацин;
- тетрациклины, включая доксициклин и миноциклин;
- комбинации перечисленных и других антибактериальных препаратов.

Учитывая особую опасность КДАД, следует помнить о ее потенциальном риске, ассоциированном с приемом отдельных групп антибиотиков. Принято группировать антибактериальные препараты на три категории в зависимости от вероятности развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, как это представлено в табл. 1.

Кроме особенностей назначенного препарата, безусловно, вероятность развития ААД зависит от факторов, связанных с пациентом. Риск возрастает при наличии следующих условий:

- случаи ААД в анамнезе больного;
- возраст старше 65 лет;
- перенесенные оперативные вмешательства на органах системы пищеварения;

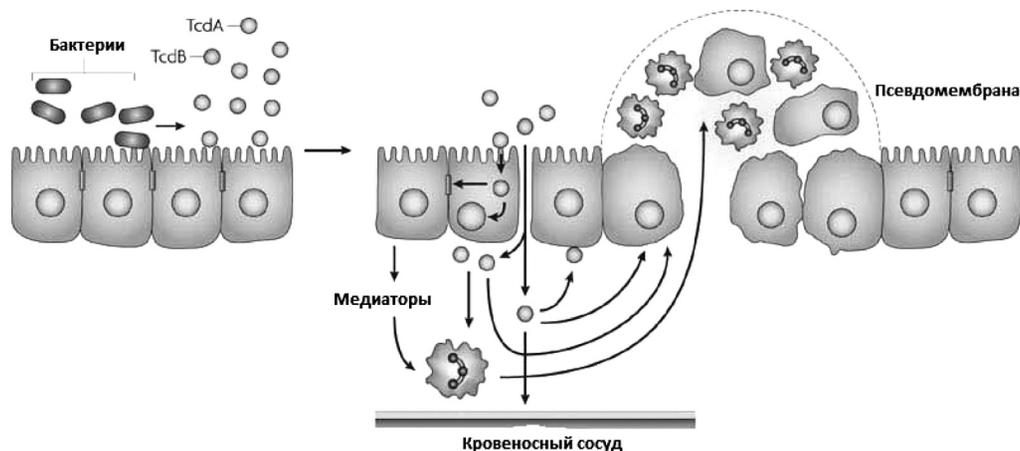


Рис. 1. Схема патогенеза псевдомембранозного колита

Антибактериальные препараты, которые могут провоцировать *Clostridium difficile*-ассоциированную диарею у взрослых

Антибиотики, часто ассоциированные с КДАД	Антибиотики, нечасто ассоциированные с КДАД	Антибиотики, редко ассоциированные с КДАД
Фторхинолоны	Макролиды	Аминогликозиды
Клиндамицин	Триметоприм	Тетрациклины
Пенициллины (широкого спектра действия)	Сульфаниламиды	Метронидазол
Цефалоспорины (широкого спектра действия)		Ванкомицин



Рис. 2. Токсический мегаколон (обзорная рентгенограмма органов брюшной полости в прямой проекции)

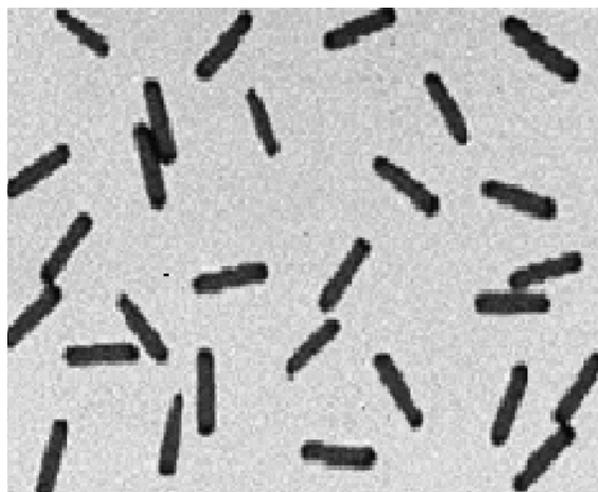


Рис. 3. Грамположительные палочки *Clostridium difficile*

- недавнее нахождение на стационарном лечении;
- тяжелые сопутствующие заболевания кишечника, например опухоли или воспалительные заболевания;
- длительный прием кислотоснижающих лекарственных средств, особенно ингибиторов протонной помпы.

Перечисленные выше факторы кроме риска ААД, как таковой, обуславливают увеличение риска КДАД, которая вследствие развития псевдомембранозного колита может привести к опасным для жизни пациента осложнениям, включая:

1. Дегидратацию вследствие интенсивной потери жидкости и электролитов, таких, как натрий и калий. Хорошо известно, что дегидратация может привести к серьезным осложнениям. Ее первыми признаками могут быть сухость во рту, жажда, слабость и уменьшение диуреза.

2. Перфорацию кишечника – потенциально фатальное осложнение псевдомембранозного колита, которое развивается при наличии сопутствующих факторов.

3. Токсический мегаколон, проявляющийся неспособностью кишечника к эвакуации газов и фекалий вследствие резкого расширения и снижения двигательной активности кишки. При этом появляются резкая боль и вздутие живота, лихорадка и симптомы интоксикации. Токсический мегаколон представляет собой неблагоприятный сценарий развития событий с высокой вероятностью фатальных осложнений и смерти больного.

Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости при токсическом мегаколоне приведена на рис. 2.

Стоит напомнить, что *Clostridium difficile* является анаэробным грамположительным, токсинпродуцирующим микроорганизмом, впервые описанным в 1935 г. (рис. 3). Бактерии получили название «трудные клостридии» из-за сложности культивирования на искусственных питательных средах. Вне кишечника *C.difficile* существуют в виде споровых форм. Последние устойчивы к высокой температуре, кислотам и антибиотикам. При попадании спор в ободочную киш-

ку они превращаются в вегетативные формы, начинают вырабатывать токсины и быстро приобретают устойчивость к антибиотикам.

Впервые *C.difficile* были описаны как компонент микрофлоры кишечника здоровых новорожденных [3]. Патогенная роль инфекции была установлена в 70-х годах XX века после обнаружения токсина бактерий в кале пациентов с антибиотик-ассоциированным псевдомембранозным колитом и другими вариантами диареи с колитом у больных, принимавших антибиотики [4].

### Клиника ААД и КДАД

Симптомы ААД и КДАД могут начаться во время антибиотикотерапии или через 5–10 дней после прекращения приема антибактериальных препаратов. Чрезвычайно редко дебют клиники отмечается позже. В то же время в этих редких случаях симптомы могут возникнуть и через 10 недель после окончания антибиотикотерапии.

Обычно ААД протекает достаточно легко, частота дефекаций не превышает 5 раз в сутки, может отмечаться слабость, симптомы интоксикации отсутствуют. Как правило, кал не содержит посторонних примесей. Адекватная терапия приводит к быстрому выздоровлению, осложнения наблюдаются редко.

Клиническая картина КДАД может соответствовать одному из четырех основных клинических вариантов, приведенных в табл. 2.

### Диагноз ААД и КДАД

Клинический диагноз ААД не вызывает никаких затруднений в большинстве случаев. Установление связи недавнего или текущего приема антибактериальных препаратов с появлением жидкого стула чаще трех раз в день является определяющим аргументом в пользу ААД.

Клинические варианты инфекции *C. difficile*

Клинический вариант				
	Бессимптомное носительство	КДАД с колитом	Псевдомембранозный колит	Молниеносный колит
Диарея	Нет	Частый, жидкий стул Лейкоциты в кале Скрытая кровь в кале Редко видимая кровь в кале	Профузная диарея Лейкоциты в кале Скрытая кровь в кале Редко видимая кровь в кале	Тяжелая диарея или ее стихание вследствие паралитического илеуса и расширения ободочной кишки Необходима консультация хирурга; колэктомия по жизненным показаниям
Другие симптомы	Нет	Тошнота, анорексия, дегидратация, лейкоцитоз	Тошнота, анорексия, лихорадка, дегидратация, лейкоцитоз, выраженность симптомов более тяжелая	Летаргия, лихорадка, тахикардия, абдоминальная боль, дилатация обочной кишки/паралитическая кишечная непроходимость на обзорной рентгенограмме
Физикальное исследование	Норма	Живот вздут, чувствителен при пальпации	Выраженное вздутие, чувствительность живота	Картина острого живота, симптомы раздражения брюшины при перфорации кишки
Сигмоскопия	Норма	Очаговый или диффузный неспецифический колит	Характерны желтые возвышающиеся пятна диаметром до 2 см, псевдомембраны могут не быть выявлены без колоноскопии	Сигмо- и колоноскопия противопоказаны, проктоскопия с минимальным раздуванием кишки может быть выполнена

Диагноз КДАД требует лабораторного и/или инструментального подтверждения [5]. В частности, это может быть:

- выявление в кале токсинов или токсигенных штаммов *C. difficile*;
- эндоскопическая и гистологическая картина псевдомембранозного колита.

Исследование кала показано в случае наличия клинически значимой диареи (стул чаще трех раз в сутки в течение двух дней). Более частый стул, ночной стул или сопутствующая лихорадка делают анализ фекалий необходимым уже в первый день появления таких симптомов.

Токсины *C. difficile* быстро разрушаются при комнатной температуре и становятся неопределяемыми через два часа после сбора кала [6]. Образцы должны храниться при температуре 4 °С.

ПЦР является оптимальным способом выявления в кале токсинов или токсигенных штаммов *C. difficile*. Ее высокие чувствительность и специфичность вместе с быстротой выполнения исследования позволяют быстро изолировать и лечить пациентов с КДАД. Таким образом, одновременно существенно улучшается прогноз и снижается вероятность зоокомиального распространения инфекции [7].

### Дифференциальный диагноз

В настоящее время в качестве основной и наиболее опасной причины ААД безусловно рассматривается *C. difficile*. Ранее главной причиной антибиотик-ассоциированного псевдомембранозного колита считался *Staphylococcus aureus* [8]. Другие бактерии также рассматриваются в качестве возбудителя ААД, среди них: *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens*, *Candida spp* и *Salmonella* [9].

Следует помнить о возможности развития ААД вследствие осмотических механизмов, а не инфекционных причин. Механизмы развития этих двух форм ААД приведены на рис. 4.

Дифференциация этих двух форм ААД может представлять определенные трудности. Особенно у пациентов, которые являются бессимптомными носителями *Clostridium difficile*. Прекращение диареи после окончания перорального



Рис. 4. Механизмы развития осмотической и инфекционной ААД

приема антибиотиков свидетельствует в пользу осмотической диареи, а наличие лихорадки и лейкоцитоза – в пользу инфекционной ААД.

Постинфекционный синдром раздраженной кишки развивается примерно у 10% пациентов, успешно вылеченных от КДАД. Такие больные могут иметь до 10 жидких дефекаций в течение дня. Такая ситуация может быть ошибочно принята за рецидив КДАД.

### Профилактика ААД

Для снижения риска появления ААД следует соблюдать такие рекомендации:

- Применять антибактериальные препараты только по показаниям, т.е. в случае бактериальной инфекции.
- Выбирать антибиотики, редко вызывающие ААД, для пациентов с подобными осложнениями в анамнезе.
- Рекомендовать одновременный и последующий прием пробиотиков больным, перенесшим ААД в прошлом, в случае необходимости новой антибиотикотерапии.

**Профилактика КДАД**

На самом деле, инфицирование *C.difficile* пациентов, которые принимают антибиотики, не является распространенным явлением. Тем не менее, мероприятия, препятствующие распространению инфекции, являются важными. Больной может быть источником инфицирования весь период, пока продолжается диарея.

**Тщательное мытье рук** является эффективным способом предотвращения передачи инфекции *C.difficile*. Предпочтительнее использование антибактериального мыла. Спиртосодержащие дезинфицирующие растворы использовать не рекомендуется.

**Предосторожности при контакте** – пациенты, госпитализированные с КДАД, должны размещаться с предосторожностями, что подразумевает обязательное мытье рук теми, кто контактирует с больным, при входе и выходе из палаты.

**Лечение ААД**

Одним из опаснейших осложнений тяжелой диареи может быть дегидратация. Для ее предотвращения существует несколько стратегий.

**Употребление достаточного количества жидкости** – необходимо для компенсации потерь с жидким стулом. Употребляемая жидкость должна включать воду, соль и сахар. Разведенные фруктовые соки вместе с солеными крекерами и суп могут быть приемлемыми способами компенсации потери жидкости.

Для контроля гидратации целесообразно контролировать цвет мочи и количество мочеиспусканий. В норме цвет должен быть светло-желтый или бесцветный, а частота – один раз в течение 3–5 ч. Редкое мочеиспускание и темный цвет мочи могут быть основанием для назначения регидратирующих растворов.

При невозможности введения таких растворов перорально проводят внутривенную перфузию.

**Диета** – не существует отдельных продуктов или групп продуктов, которые имеют большое значение при диарее. Ес-

ли у больного отсутствует аппетит, то в течение непродолжительного времени он может употреблять только жидкость. Предпочтение в еде следует отдавать вареному картофелю и злаковым продуктам (каша, рис, макаронные изделия) с солью. Другими вариантами могут быть бананы, вареные овощи и суп.

Важнейшим моментом в ведении пациента с ААД и КДАД является немедленная отмена антибиотика, вызвавшего осложнение. Продолжение использования антибактериального препарата ассоциировано с увеличением длительности диареи, повышением риска рецидива инфекции *C.difficile* [10]. При необходимости продолжения антибиотикотерапии по основному заболеванию следует заменить исходный препарат ванкомицином, макролидами, сульфаниламидами или тетрациклином.

Пациенты с типичными проявлениями КДАД (диарея, абдоминальная боль, тошнота и рвота) и позитивными результатами дополнительных тестов должны получать антибактериальные препараты для эрадикации *C.difficile*. Антибиотики не показаны пациентам, у которых выявляют токсин в кале, но отсутствуют симптомы инфекции.

Основной современной стратегией лечения КДАД является эмпирическое применение метронидазола или ванкомицина [12]. Ключевые моменты антибактериальной терапии нетяжелой КДАД приведены в табл. 3.

Пациенты с тяжелой ААД и КДАД (диарея чаще 10 опорожнений в сутки, лейкоциты в крови > 20×10<sup>9</sup>/л, выраженная абдоминальная боль) должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Назначают ванкомицин 125 мг 4 раза в день, проводят компенсацию потери жидкости, коррекцию кислотно-основного состояния и тщательное наблюдение. Хирургическое вмешательство показано при неэффективности консервативных мероприятий.

**Пробиотики в лечении ААД и КДАД**

Учитывая ключевую роль нарушения количественного и качественного состава комменсальной микрофлоры ки-

Таблица 3

**Лечение нетяжелой КДАД у взрослых [13–15]**

<b>Первый эпизод КДАД</b>
Легкая форма заболевания: метронидазол перорально 500 мг 3 раза в день или 250 мг 4 раза в день в течение 10-14 дней
Тяжелая форма заболевания: ванкомицин перорально 125 мг 4 раза в день в течение 10-14 дней
<b>Первый рецидив КДАД</b>
Подтверждение диагноза
При легком течении возможна терапия без назначения антибиотиков
Если необходима антибактериальная терапия, то назначают те же препараты, что и при первом эпизоде. Альтернатива: фидаксомин перорально 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней
<b>Второй рецидив КДАД</b>
Подтверждение диагноза
Назначение ванкомицина (по схеме ниже) с пробиотиками, пробиотики используют последнюю неделю применения антибиотика и 2 нед после его отмены: 125 мг 4 раза в день перорально в течение 7-14 дней 125 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней 125 мг 1 раз в день перорально в течение 7 дней 125 мг 1 раз в день перорально через день в течение 7 дней 125 мг 1 раз в три дня в течение 14 дней
<b>Последующие рецидивы КДАД</b>
Подтверждение диагноза
Фидаксомин перорально 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней.
Альтернатива: ванкомицин 125 мг перорально 4 раза в день в течение 14 дней с последующим приемом рифаксимина 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней

сечника в развитии ААД и КДАД, логичным было предположить потенциальный эффект пробиотиков для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Такой эффект, подтвержденный множеством доказательств, связан со следующими механизмами действия пробиотиков:

Пробиотические бактерии, временно колонизируя слизистую оболочку ободочной кишки, вырабатывают бактерицидные кислоты и белки, а также обуславливают конкуренцию между бактериями за питательные вещества и место адгезии. Это приводит к снижению способности *C. difficile* к колонизации эпителия толстой кишки. Так, например, лактобактерии уменьшают рост *C. difficile* у лабораторных животных [16].

Бактерии в пробиотических препаратах снижают уровень местного рН в кишечнике, угнетая посредством этого рост других бактерий.

Пробиотические бактерии обладают способностью блокировать связывание токсинов А и В *Clostridium difficile* с эпителиальными клетками ободочной кишки. У животных моделей *in vitro* ряд штаммов пробиотиков блокирует адгезию патогенных бактерий на эпителии толстой кишки [17].

Лактобактерии увеличивают секрецию кишечного муцина, снижая таким образом способность патогенных бактерий к транслокации [18].

Достаточно хорошо изучена иммуномодулирующая способность пробиотиков. Стимуляция специфических рецепторов в иммунокомпетентных клетках оказывает модулирующий эффект на продукцию разнообразных цитокинов. Определенные штаммы лактобактерий, бифидобактерий и сахаромилет ассоциированы с увеличением количества IgA как в сыворотке крови, так и в кале пациентов с ААД [19, 20].

#### Возможности использования пробиотиков для профилактики и лечения

ААД и КДАД изучали и изучают в десятках исследований. Установлено, что разные штаммы даже одних и тех же бактерий имеют разную устойчивость к желудочному соку и желчи, по-разному колонизируют слизистую оболочку кишечника и влияют на секрецию цитокинов. Поэтому трудно и некорректно экстраполировать эффекты, установленные у одних видов пробиотиков, на другие препараты.

**Профилактика ААД и КДАД** – в одном из последних мета-анализов устанавливали профилактическую роль пробиотиков в отношении ААД и КДАД. В 20 рандомизированных исследованиях, включавших 3818 пациентов, прием пробиотиков был ассоциирован со снижением риска КДАД на 66% [21].

**Лечение ААД и КДАД** – результаты применения различных пробиотических препаратов представлены в двух мета-анализах, опубликованных в 2012 году [22, 23]. Авторы пришли к выводу, что применение пробиотиков снижает длительность и тяжесть диареи, связанной с приемом антибиотиков, в том числе *C. difficile*-ассоциированной диареи. Следует подчеркнуть, что исследовали только случаи нетяжелой ААД и КДАД, высокая эффективность применения пробиотиков отмечается при их комбинации с антибактериальными препаратами, а также при рецидивирующей КДАД.

**Выбор пробиотика** – главным правилом при назначении пробиотика для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи является наличие доказательств эффективности конкретного вида и штамма бактерий в этой клинической ситуации. Накопленные данные на сегодняшний день свидетельствуют о высокой эффективнос-

ти комбинаций *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* с другими видами пробиотических бактерий [21]. Кроме того, доза живых микроорганизмов должна составлять более 1,5 млрд колониеобразующих единиц в день.

Сегодня в Украине зарегистрированы и применяют очень большое количество препаратов, включающих десятки видов лакто- и бифидобактерий. Из-за отсутствия объективного сравнения пробиотиков практические врачи испытывают затруднения при назначении их пациентам. Следует отметить, что аналогичные трудности испытывают и исследователи во всем мире. Главная причина – отсутствие стандартизованных доз и комбинаций препаратов.

В то же время некоторые производители пробиотиков начинают предлагать разумный выход из сложившейся ситуации. Разрабатываются специальные комбинации бактерий в определенных дозах, которые имеют доказанную эффективность в той или иной клинической ситуации.

Так, для лечения ААД и КДАД успешно используют препарат Лациум™ производства Winlove Bio Industries (Голландия). В его состав входит следующая комбинация пробиотических бактерий – *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* (2 штамма), *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* (2 штамма), *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius* – не меньше чем  $1,0 \times 10^9$  КОЕ/г.

Лечение и профилактика ААД и КДАД является первым показанием для назначения Лациума™. Кроме того, препарат успешно используют для коррекции дисбиозов толстой кишки различной этиологии, лечения постинфекционного синдрома раздраженной кишки, а также совместно с антибактериальными препаратами в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*.

Взрослым Лациум™ назначают по 1 саше 2 раза в день за 20–30 мин до приема пищи. Обычно его рекомендуют принимать с первого дня антибиотикотерапии с соблюдением интервала между антибиотиком и пробиотком 3 ч в течение 14 дней. Перед приемом пробиотик необходимо растворить в 100 мл теплой воды, настоять 10 мин, перемешать и выпить.

Лациум™ является абсолютно безопасным препаратом, побочные эффекты при его использовании практически не наблюдаются.

#### ВЫВОДЫ

ААД и КДАД являются достаточно частыми и весьма опасными осложнениями антибактериальной терапии. Их вероятность повышается при применении определенных групп антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины и др.) у определенных категорий пациентов.

*C. difficile* – является основной причиной антибиотик-ассоциированной диареи. Инфекция может протекать в разных клинических вариантах – от бессимптомного носительства до молниеносного колита.

Основным методом диагностики КДАД является выявление токсигенных штаммов *C. difficile* и самих токсинов в кале пациентов, имеющих клинические проявления.

Такие пациенты должны получать метронидазол или ванкомицин для эрадикации *C. difficile*.

Пробиотики следует использовать для профилактики и лечения ААД и КДАД.

Хорошую перспективу имеют пробиотические препараты, разработанные для конкретных клинических ситуаций. Препарат Лациум™ представляет собой комбинацию бифидо-, лактобактерий и энтерококков, которая имеет доказанную эффективность в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи, включая *C. difficile*-ассоциированную диарею.

**Антибіотик-асоційована діарея****О.В. Швець**

Антибіотик-асоційована діарея є частим ускладненням антибактеріальної терапії. Особливу небезпеку для пацієнта та оточуючих становлять випадки *Clostridium difficile*-асоційованої діареї. Діагностика останньої базується на виявленні токсинів та токсигенних штамів *Clostridium difficile* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. У лікуванні *Clostridium difficile*-асоційованої діареї застосовують метронідазол та ванкоміцин. Корисно комбінувати ці антибактеріальні препарати з пробіотиками. Вибір оптимального пробіотичного препарату має бути заснований на наявності доказів клінічної ефективності певного виду та штамів пробіотичних бактерій.

**Ключові слова:** антибіотик-асоційована діарея, *Clostridium difficile*-асоційована діарея, антибіотик, псевдомембранозний колітис, токсичний мегаколон, метронідазол, ванкоміцин, пробіотики.

**Antibiotic-associated diarrhea****O.V. Shvets**

Antibiotic-associated diarrhea is a common complication of antibacterial therapy. The cases of *Clostridium difficile* – associated diarrhea are particularly dangerous for patients and their contacts. The diagnosis of *Clostridium difficile* – associated diarrhea is based on the detection of *Clostridium difficile* toxigenic strains and their toxins in stool by PCR. Metronidazole and vancomycin are most used antibiotics for the treatment of *Clostridium difficile* – associated diarrhea. It could be effective, if these preparations will be combined with probiotics. The choice of probiotic should be based on available evidence of the efficacy for concrete type and strain of bacteria.

**Key words:** antibiotic –associated diarrhea, *Clostridium difficile* – associated diarrhea, antibiotic, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, metronidazole, vancomycin, probiotics.

**Сведения об авторе**

**Швец Олег Витальевич** – Ассоциация диетологов Украины, 02121, г. Киев, ул. Архитектора Вербицкого, 30а, офис 2. E-mail: info@uda.in.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292-307
- Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1:S4.
- Hall, IC, O'Toole, E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficile*. *Am J Dis Child* 1935; 49:390.
- George RH, Symonds JM, Dimock F, et al. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978; 1:695.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1053.
- American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile*. In: Red Book: 2012 CReport of the Committee on Infectious Diseases, 29th, Pickering LJ. (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.285
- Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *J Clin Microbiol* 2010; 48:889.
- Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-lukD. *J Clin Microbiol* 1999; 37:4012.
- Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001; 285:313.
- Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136:1206.
- Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:598.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for health-care epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431.
- Louie TJ, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364:422-31.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2:S154.
- Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2850.
- Naaber P, Mikelsaar M. Interactions between Lactobacilli and antibiotic-associated diarrhea. *Adv Appl Microbiol* 2004; 54:231.
- Kalliomäki MA, Walker WA. Physiologic and pathologic interactions of bacteria with gastrointestinal epithelium. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:383.
- Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121:580.
- Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:333.
- Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998; 42:39.
- Johnston BC, Ma SS, Goldenburg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2012. <https://annals.org/article.aspx?articleid=1390418> (Accessed on December 03, 2012)
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1959.
- Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One* 2012; 7:e34938.

Статья поступила в редакцию 28.03.2013