

**М.М. Шаповалова*, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко,
Е.С. Дробышева, Е.С. Овсянников**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, Воронеж, Россия

ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

**M.M. Shapovalova*, A.V. Budnevsky, A.Ya. Kravchenko,
E.S. Drobysheva, E.S. Ovsyannikov**

The Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, the chair of faculty therapy, Voronezh, Russia

PATHOGENESIS, ACTUAL ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA

Резюме

В статье представлен обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной проблеме патогенеза, лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Антибиотик-ассоциированная диарея представляет собой один из наиболее актуальных аспектов современной фармакотерапии в связи с частым назначением антибактериальных препаратов. Под антибиотик-ассоциированной диареей (согласно ВОЗ) понимают наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые возникли во время или после окончания антибиотикотерапии. Риск развития этого расстройства наиболее высок при использовании аминопенициллинов, а также их комбинаций с клавулановой кислотой, цефалоспоринов, клиндамицина. Несмотря на наличие общего этиологического фактора — приема антибактериальных средств, непосредственные причины и механизмы развития антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов могут быть различны. В статье рассматриваются основные вопросы этиологии и патогенеза этой патологии, названы факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, позволяющие прогнозировать это осложнение у определенных категорий пациентов. Подробно освещаются факторы вирулентности *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. и связанные с их воздействием клинические проявления. Описаны клинические варианты течения заболевания: 1) псевдомембранозный колит; 2) сегментарный геморрагический колит; 3) «mild illness». Представлены современные литературные данные о возможностях профилактики, а также эффективных методах лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Для лечения и профилактики всех клинических форм ААД большинство авторов предлагают применение препаратов, восполняющих дефицит нормальной микрофлоры кишечника — пробиотиков и пребиотиков. Вопрос о пользе параллельной терапии пробиотиками во время курса антибиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи в определенной мере остается дискуссионным, изучается эффективность и безопасность применения различных пробиотических культур с этой целью. Информация, представленная в настоящем обзоре, призвана нацелить врачей на рациональное использование антибактериальных средств, а также на раннюю диагностику наиболее частого их побочного эффекта — антибиотик-ассоциированной диареи.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, сегментарный геморрагический колит, кандидоз кишечника, пробиотики

Для цитирования: Шаповалова М.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 424-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429

Abstract

The article provides an overview of current Russian and foreign literature devoted to the problem of pathogenesis, and of the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. Antibiotic-associated diarrhea is one of the most relevant aspects of modern drug therapy in due to the frequent prescription of antibacterial agents. Antibiotic-associated diarrhea (according to WHO) is defined as the presence of three or more

*Контакты/Contacts. E-mail: rishka79@mail.ru

episodes of an unformed stool for two or more consecutive days that occurred during or after the end of antibiotic therapy. The risk of developing this disorder is highest when using aminopenicillins, as well as their combinations with clavulanic acid, cephalosporins, clindamycin. Despite the presence of a common etiologic factor — the intake of antibacterial agents, the immediate causes and mechanisms of antibiotic-associated diarrhea development in patients may be different. The article describes the main issues of the etiology and pathogenesis of this pathology, the risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea are named, that allows to predict this complication in certain categories of patients. The virulence factors of *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. and the clinical manifestations associated with their effects are highlighted. The clinical variants of this disease are described: 1) pseudomembranous colitis; 2) segmental hemorrhagic colitis; 3) "mild illness". Contemporary literature data on the possibilities of prevention, as well as effective methods of treatment of antibiotic-associated diarrhea, are presented. For the treatment and prevention of all clinical forms of antibiotic-associated diarrhea, most authors suggest the use of drugs that make up the deficiency of normal intestinal microbiota — probiotics and prebiotics. The problem of the benefits of adjuvant therapy with probiotics during the course of antibiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea remains controversial, the effectiveness and safety of the use of various probiotic cultures for this purpose is being studied. The information presented in this review is intended to target physicians to the rational use of antibacterial agents, and to early diagnosis of their most frequent side effect, antibiotic-associated diarrhea.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, segmental hemorrhagic colitis, intestinal candidiasis, probiotics

For citation: Shapovalova M.M., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S. PATHOGENESIS, ACTUAL ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 424-429. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429

ААД — антибиотик-ассоциированная диарея

История существования и применения антибиотиков как фармакологических препаратов насчитывает всего одно неполное столетие — со времени открытия в 1928 году Александром Флемингом пенициллина, но современную медицину уже невозможно представить без этой группы лекарственных средств. Врачи практически всех лечебных специальностей в своей ежедневной практике сталкиваются с заболеваниями и состояниями, требующими назначения антибиотикотерапии. Однако, помимо несомненной пользы для человечества в плане борьбы с инфекционными агентами, антибиотики принесли в медицинскую науку и новые проблемы и задачи, а именно разнообразные патологии, связанные с нарушением качественного и количественного состава симбионтной микрофлоры человека. Одной из самых распространенных таких проблем является антибиотик-ассоциированная диарея.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) возникает у 5–30% пациентов, ранняя — непосредственно в период антибиотикотерапии, отсроченная — в течение двух месяцев после ее окончания.

Под антибиотик-ассоциированной диареей (согласно ВОЗ) понимают наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые возникли во время или после окончания антибиотикотерапии.

Практически все антибиотики могут вызвать диарею, однако риск наиболее высок при использовании

аминопенициллинов, а также их комбинаций с клавулановой кислотой, цефалоспоринов, клиндамицина [1, 2, 3]. Согласно литературным данным, установлена следующая частота возникновения ААД при применении антибактериальных препаратов: клиндамицин — 20–30%, амоксициллин/клавуланат — 10–25%, цефиксим — 15–20%, ампициллин — 5–10%, макролиды — 5%, фторхинолоны — 2% [4] (Рис. 1).

Эксперты Российской гастроэнтерологической ассоциации в рекомендациях по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни

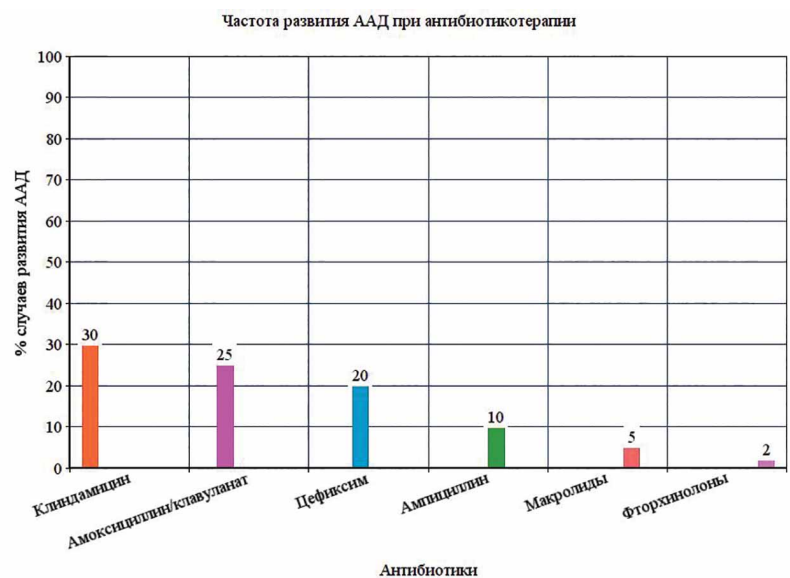


Рисунок 1. Частота развития ААД при терапии различными антибиотиками

Figure 1. The frequency of the development of AAD in the treatment of various antibiotics

(2016 г.) [5] выделяют основные факторы риска развития этой инфекции, к которым относят факт антибиотикотерапии, а также нахождение на лечении в стационаре, и доказанные факторы риска: возраст старше 65 лет, наличие конкурирующего заболевания, недавнее хирургическое вмешательство на пищеварительном тракте, энтеральное питание, снижение кислотопродукции в желудке, в том числе, в результате антисекреторной терапии, иммуносупрессивная терапия. Изучению факторов риска развития ААД, и в особенности ААД, вызванной инфекцией *Clostridium difficile*, посвящено значительное количество исследований, описанных в зарубежной литературе [6-9, 10]. Согласно результатам мета-анализов данных многочисленных работ, доказано значение также следующих факторов: одновременное назначение нескольких антибиотиков, предшествующая терапия фторхинолонами [8], прием нестероидных противовоспалительных препаратов, продолжительные госпитализации. В качестве возможных факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* названы дефицит витамина D [9], высокий уровень фекального интерлейкина-8 [10]. Авторами отмечается необходимость дальнейших исследований по данному направлению, так как чем больше значимых факторов развития инфекции *Clostridium difficile* будет определено, тем успешнее может стать ее профилактика.

Несмотря на наличие общего этиологического фактора — приема антибактериальных средств, непосредственные причины и механизмы развития ААД у пациентов могут быть различны. В литературе можно встретить разные варианты классификаций ААД, основанных на этиологии и патогенезе ААД. Наибольшее применение получило деление ААД на диарею, обусловленную инфекцией *Clostridium difficile*, и идиопатическую форму [11]. Идиопатическая ААД, в свою очередь, подразделяется на инфекционный и неинфекционный вариант. Инфекционная идиопатическая ААД — диарея, развившаяся в результате избыточного роста условно патогенной флоры кишечника из-за подавления нормальной микрофлоры. Наиболее часто этиологическим фактором этого варианта ААД является *Clostridium difficile* (16–20% случаев), а также *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* [2, 3]. Неинфекционная идиопатическая ААД может быть обусловлена химическим эффектом собственно антибиотика и/или являющаяся следствием его побочного действия на стенку кишечника: например, макролиды обладают свойством стимулировать мотилиновые рецепторы пищеварительного тракта и ускоряют желудочную эвакуацию и кишечный транзит [12]; клавулановая кислота усиливает моторику тонкого кишечника; цефлоспориновые антибиотики стимулируют постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентериальных нервных сплетениях и, таким образом, стимулируют кишечную перистальтику. Также не-

инфекционная ААД может иметь осмотический или секреторный характер и развиваться вследствие нарушения метаболизма желчных кислот и расщепления углеводов облигатной анаэробной микрофлорой кишечника [12]. Кроме того, осмотическое давление в просвете кишечной трубки может повышаться вследствие неполного расщепления и всасывания самих антибиотиков (цефиксим). Усиление и ускорение процессов деконъюгации и дегидроксилирования желчных кислот нарушает всасывание жиров, следствием чего является стеаторея [13]. С другой стороны, подавление лактобактерий способствует повышению содержания неметаболизированных желчных кислот, которые провоцируют секрецию воды и ионов хлора в просвет толстого кишечника, что обуславливает секреторный компонент диареи.

Развитие наиболее тяжелого вида ААД — псевдомембранозного колита — вызывает избыточный рост и колонизация толстого кишечника *Clostridium difficile* — спорообразующей грамотрицательной бактерией. *Clostridium difficile* является облигатным анаэробом, ее споры обнаруживаются в большом количестве в почве и воде. Известно, что до 6% здоровых лиц имеют в составе своей кишечной микрофлоры эту бактерию в очень малом количестве. Благодаря тому, что *Clostridium difficile* устойчива к действию большинства антибиотиков, во время антибиотикотерапии в условиях подавления облигатной флоры кишечника она получает возможность избыточно размножиться. Считается, что *Clostridium difficile* является причиной ААД в 10 — 25% случаев [3].

Clostridium difficile не имеет способности к инвазии. Патологические процессы в слизистой оболочке толстого кишечника при псевдомембранозном колите развиваются под действием экзотоксинов этой бактерии — энтеротоксина А и энтеротоксина В. Энтеротоксин А имеет прямое цитотоксическое действие на клетки эпителия толстой кишки, связываясь с рецепторами на апикальной поверхности эпителиоцитов и снижая плотность соединения клеток друг с другом, что приводит к усиленной секреции жидкости в просвет кишки и к проникновению энтеротоксина В внутрь стенки кишечника. Энтеротоксин В повышает проницаемость сосудов и стимулирует выброс провоспалительных цитокинов. Наряду с цитотоксическим и цитопатическим эффектами он также способствует развитию выраженной общей интоксикации и, в некоторых случаях, энцефалопатии [14].

Один из продуктов жизнедеятельности *Clostridium difficile* р-крезол ингибирует фермент бета-дофамин-гидроксилазу, в результате чего нарушается образование норадреналина из дофамина. Таким образом, в организме человека возникает дисбаланс нейромедиаторов, что объясняет явления энцефалопатии у больных с псевдомембранозным колитом. В тяжелых случаях возможен значительный дефицит

норадреналина и связанные с ним явления нейрогенной ортостатической гипотензии [15].

Клинические проявления ААД варьируют от легкой самопроизвольно купирующейся диареи до фульминантного течения псевдомембранозного колита. Выделяют три варианта ААД в зависимости от этиологического агента, симптоматики и особенностей поражения слизистой оболочки кишечника [17]: 1) псевдомембранозный колит; 2) сегментарный геморрагический колит; 3) «mild illness» — умеренное недомогание.

Псевдомембранозный колит — ААД, этиологическим агентом которой является *Clostridium difficile* — характеризуется водянистым стулом с возможными примесями крови и слизи, с частотой дефекаций от 5 до 30, наличием лихорадки, лейкоцитоза. При тяжелом течении псевдомембранозного колита развиваются водно-электролитные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, возможны осложнения — токсический мегаколон, инфекционно-токсический шок, перфорация кишечника.

Сегментарный геморрагический колит — вариант ААД, этиологическим агентом которого считается *Klebsiella oxytoca* — грамотрицательная факультативно-аэробная бактерия, представитель условно патогенной микрофлоры человека. Известно, что существует токсигенный штамм *Klebsiella oxytoca*, способный активно размножаться в кишечнике при подавлении нормальной микрофлоры и вырабатывает токсин, обладающий прямым цитотоксическим действием на эпителиоциты кишечника. В результате развивается геморрагическое воспаление, что проявляется диареей с примесью крови [16].

«Mild illness» — умеренное недомогание — наиболее легкая форма ААД, включающая любые симптомы со стороны кишечника, возникающие в связи с антибиотикотерапией, не относящиеся ни к одному из вышеописанных вариантов ААД. Таким образом, под это определение попадает «кишечный дисбиоз», возникающий при применении антибиотиков, в том числе связанный с избыточным ростом в кишечнике грибов *Candida* [17]. Колонизация как толстого, так и тонкого кишечника *Candida spp.* становится возможной вследствие подавления нормальной кишечной микрофлоры антибиотиками широкого спектра действия с анаэробной активностью и/или антибиотиками, создающими высокую концентрацию в стенке пищеварительного тракта, такими как цефалоспорины третьего и четвертого поколений. Также имеет значение наличие факторов риска, таких как гипохлоридрия или ахлоридрия, сниженная перистальтика, предшествующее повреждение слизистой оболочки в результате какой-либо хронической патологии, дефицита нутриентов, химиотерапии или лучевой терапии.

Факторы патогенности *Candida spp.*: способность к адгезии практически на всех тканях человека; микогенная сенсibilизация организма больного за счет действия продуцируемых *Candida* алкогольдегидро-

геназы и кислого Р2-протеина; способность к синтезу аспартилпротеиназы и фосфолипазы, а также гемолизина, наличие разнообразных эндотоксинов, повреждающих ткани человека; способность к быстрой адаптивной фенотипической изменчивости; иммуномодуляторные эффекты, снижающие эффективность антимикотической резистентности человека; способность к подавлению нормальной флоры человека.

Рост грибов *Candida* в пищеварительном тракте человека может иметь три формы:

- 1) бессимптомное миконительство;
- 2) неинвазивный энтероколит — просветочная микопатия — воспаление слизистой оболочки, не проникающее за пределы собственной пластинки слизистой; протекает без трансформации грибка в нитчатую форму; патогенез этой формы кандидоза кишечника связан с развитием и углублением дисбиоза кишечника, с интоксикацией продуктами аномальной ферментации питательных веществ и метаболитами грибов, развитием вторичного иммунодефицита и микогенной аллергии;
- 3) инвазивное повреждение кишечной стенки — обусловлено проникновением нитчатой формы грибка в слизистую оболочку. Чаще всего эти формы кандидоза кишечника представляют собой стадии патологического процесса [17].

Лечение ААД зависит от конкретного этиологического агента. Общими мероприятиями являются отмена антибиотика, послужившего причиной ААД, коррекция водно-солевых нарушений, синдрома мальабсорбции, коррекция иммунодефицита. Применение антидиарейных средств, уменьшающих перистальтику, абсолютно недопустимо, так как это увеличивает время контакта бактериальных или грибковых токсинов с кишечной стенкой.

Для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, применяют терапию ванкомицином и/или метронидазолом. Важным условием является пероральное назначение ванкомицина и метронидазола, внутривенное введение этих препаратов намного менее эффективно, так как при таком способе введения не создается достаточная их концентрация в кишечной стенке [4, 20]. Сегментарный геморрагический колит, вызванный *Klebsiella oxytoca*, обычно не требует назначения антибиотиков, однако в некоторых тяжелых случаях возможно использование фторхинолонов или метронидазола [16].

При лечении кандидоза кишечника при выборе антифунгальных средств большое значение имеет правильная оценка формы кандидоза — инвазивная или неинвазивная.

Неинвазивный кандидоз (просветочная микопатия) не требует назначения резорбируемых антимикотических препаратов, достаточно использовать мало-резорбируемые полиеновые препараты: нистатин, натамицин. При инвазивном кандидозе обязательно

назначение резорбируемых азольных антимикотиков в средних терапевтических дозировках [17].

Для лечения и профилактики всех клинических форм ААД большинство авторов предлагают применение препаратов, восполняющих дефицит нормальной микробиоты кишечника — пробиотиков и пребиотиков [19, 21, 22]. Вопрос о пользе параллельной терапии пробиотиками во время курса антибактериальных препаратов для профилактики ААД в определенной мере остается дискуссионным, изучается эффективность и безопасность применения различных пробиотических культур с этой целью. Считается, что пробиотики восстанавливают резистентность слизистой оболочки кишечника к колонизации патогенными и условно патогенными бактериями, которая снижается вследствие подавления нормальной кишечной микробиоты, повышают местный иммунитет. Также для предупреждения развития диареи немаловажен вклад пребиотических штаммов в процесс кишечного пищеварения, который на фоне антибиотикотерапии также становится неполноценным из-за изменения состава кишечной микрофлоры. Следует учитывать, что эффективность различных пробиотиков для лечения и предупреждения ААД неодинакова и зависит от устойчивости культуры к действию желудочного сока и желчи, способности колонизировать слизистую толстого кишечника и чувствительности к антибиотикам [22].

Эксперты Всемирной гастроэнтерологической ассоциации согласны с тем, что к настоящему времени накоплены убедительные свидетельства эффективности терапии пробиотиками в целях профилактики развития инфекции *Clostridium difficile*, однако они согласны и с мнением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о том, что требуется больше данных, основанных на рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследованиях, чтобы можно было назвать конкретные пробиотические препараты с доказанной эффективностью [23]. С другой стороны, в зарубежной литературе в последние годы появляется все больше обзоров литературы, посвященных этому вопросу, а также мета-анализов данных исследований эффективности и безопасности применения пробиотиков для профилактики инфекции *Clostridium difficile*, призванных помочь практическому врачу сформировать мнение по этой проблеме [24, 25, 26, 27]. Приведенные в этих работах данные убедительно показывают положительный результат раннего и рационального назначения пробиотиков на фоне антибиотикотерапии для предупреждения развития ААД.

Систематический обзор и регрессивный мета-анализ, проведенные учеными Корнеллского университета (Нью-Йорк), включают данные 19 опубликованных исследований с общим количеством пациентов 6 261. Было показано, что частота встречаемости манифестной инфекции *Clostridium difficile* у паци-

ентов в когорте получающих пробиотики на фоне антибиотикотерапии составила 1,6% по сравнению с 3,9% в контрольной когорте, и эта разница является статистически значимой ($P < 0,001$). Мета-анализ показал, что эффективность пробиотической терапии для профилактики ААД была тем выше, чем быстрее она была начата после первой дозы антибиотика. Не было выявлено увеличения частоты любых побочных эффектов при комбинировании терапии антибиотиками и пробиотиками. Авторы работы заключили, что раннее назначение пробиотиков снижает риск развития инфекции *Clostridium difficile* более чем на 50% у стационарных больных, получающих антибиотики [27].

С помощью других мета-анализов также было выявлено, что наиболее высокую профилактическую эффективность имеют поликомпонентные пробиотики, включающие до 16 различных штаммов, а также монокомпонентные *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG [28].

Для лечения тяжелых и имеющих рецидивирующее течение форм псевдомембранозного колита, трудно поддающихся терапии ванкомицином и/или метронидазолом, некоторые авторы предлагают использовать метод трансплантации фекальной микробиоты. В западной литературе в последние годы опубликован ряд исследований, сообщающих об успешном использовании этого метода, в том числе у пациентов с иммунодефицитом [29, 30, 31, 32].

Несмотря на постепенно накапливающийся опыт успешной борьбы с ААД, многие авторы признают, что наилучший способ профилактики этого состояния — это тщательно взвешенный подход к антибиотикотерапии в каждом конкретном случае.

Опираясь на изложенные литературные данные, можно заключить, что антибиотик-ассоциированная диарея является одной из важных проблем современной медицины, привлекающей внимание ученых и врачей мира. Требуют дальнейшего изучения факторы риска и патогенетические механизмы развития этой патологии, а также возможности пробиотической терапии в плане предупреждения возникновения ААД.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Список литературы / References:

1. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Grandström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47: 4350.
2. Barbut F., Meynard J.L., Guiguet M., Avesani V., Bochet M.V., Meyohas M.C. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in HIV-infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acq Immun Def Synd.* 1997; 16: 17681.

3. McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990; 162: 67884.
4. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(5): 334-339.
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26(5): 56 — 65.
Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(5). P. 56 — 65. [In Russian].
6. Bignardi G.E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998; 40: 115.
7. Garey K.W., Sethi S., Yadav Y., DuPont H.L. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008; 70: 298–304. doi: 10.1016/j.jhin.2008.08.012.
8. Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., Pant C., Rolston D.D., Hernandez A.V., Donskey C.J., Fraser T.G. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 Apr; 36(4): 452-60. doi: 10.1017/ice.2014.88. Epub 2015 Jan 28.
9. Furuya-Kanamori L., Wangdi K., Yakob L., McKenzie S.J., Doi S.A., Clark J. et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 23: 0148607115623457.
10. Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S., Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One.* 2014; 9: e98400. doi: 10.1371/journal.pone.0098400.
11. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2007; 3: 65 — 70.
Korneyeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment. *Ross. z. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2007; 3: 65 — 70 [In Russian].
12. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 702-710.
13. 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.
14. Denève C., Janoir C., Poilane I., Fantinato C., Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Mar; 33; Suppl 1: S24-8. doi: 10.1016/S0924-8579(09)70012-3.
15. Gonzalez A., Stombaugh J., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Gordon J.I., Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011; 13(1): 55-62.
16. Hogenauer C., Langner C., Krause R., Gerstgrasser N., Krejs G.J., Hinterleitner T.A. Antibiotic-associated segmental hemorrhagic colitis: clinical features, and influence of *Klebsiella oxytoca* in its pathogenesis. Abstracts of 12 UEGW, Gut. 2004; 53 (Suppl VI): A135.
17. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49(10): 26-29.
Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhoea and intestinal candidiasis: the capabilities of treatment and prevention. *Antibiotics and chemotherapy.* 2004; 49(10): 26-29. [In Russian].
18. McFarland L.V., 2010 Probiotics and Diarrhea. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 57 (suppl. 1): 10-11.
19. Koning C., Jonkers D., Stobberingh E., Stockbrugger R. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal flora and bowel habits in healthy volunteers treated with amoxicillin. Abstracts of 12 UEGW, Gut. 2004; 53 (Suppl VI) A207.
20. Saade E., Deshpande A., Kundrapu S. et al. Appropriateness of empiric therapy in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *Current medical research and opinion.* 2013 Aug; 29(8): 985–988.
21. Pancheva-Dimitrova R.Z., Georgieva-Shakola M., Tzaneva V. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children. Abstracts of 12 UEGW, Gut. — 2004; 53 (Suppl VI), A137.
22. Butler C.C., Duncan D., Hood K. Does taking probiotics routinely with antibiotics prevent antibiotic associated diarrhoea? *BMJ.* 2012; 344: e682.
23. Spinler Jennifer K., Ross Caná L., Savidge Tor C. Probiotics as adjunctive therapy for preventing *Clostridium difficile* infection — What are we waiting for? *Anaerobe.* 2016 Oct; 41: 51–57.
24. Ollech J.E., Shen N.T., Crawford C.V., Ringel Y. Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Feb; 30(1): 111-8.
25. Mills J.P., Rao K., Young V.B. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jan; 34(1): 3-10.
26. Evans C.T., Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* Infection with Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15; 60 Suppl 2: S122-8.
27. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., Simon M.S., Evans A.T. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium Difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017 Jun; 152(8): 1889-1900.e9.
28. McFarland L.V. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes.* 2015; 6(2): 189-94.
29. Konturek P.C., Koziel J., Dieterich W., Haziri D., Wirtz S., Glowczyk I., Konturek K., Neurath M.F., Zopf Y. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Dec; 67(6): 859-866.
30. Webb B.J., Brunner A., Ford C.D., Gazdik M.A., Petersen F.B., Hoda D. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016 Aug; 18(4): 628-33.
31. Kelly C.R., de Leon L., Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Feb; 46(2): 145-9.
32. Juszczak K., Grudlewska K., Mikucka A., Gospodarek E. Fecal microbiota transplantation — methods of treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections and other diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017 Mar 27; 71(0): 220-226.

A

Статья получена/Article received 04.10.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
14.11.2018 г.