

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, И.В. БЕРЕЖНАЯ, к.м.н., Э.Б. МУМЛАДЗЕ, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ: КАК ВЫЯВИТЬ, ЧТО ДЕЛАТЬ И КАК ЛЕЧИТЬ?

Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих в лечении детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Однако широкое и не всегда обоснованное применение АБ в педиатрической практике нередко приводит к развитию разнообразных осложнений. У детей, особенно первых 5 лет жизни, на фоне приема АБ очень высок риск развития антибиотик-ассоциированных диареи (ААД), что проявляется как три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней или в течение 8 нед. после их отмены. Наиболее значимым возбудителем ААД является *C. difficile*, с которой, по различным данным, ассоциировано от 10 до 25% всех ААД и от 90 до 100% случаев псевдомембранозного колита (ПМК). Учитывая высокую вероятность развития таких опасных осложнений в виде ПМК, особое внимание стоит обращать на такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Можно рекомендовать новое поколение экоантибиотиков, позволяющих сохранить разнообразие микробиоты кишечника и с большей вероятностью избежать осложнений.

Ключевые слова:

желудочно-кишечный тракт
антибиотики
антибиотик-ассоциированная диарея
псевдомембранозный колит
дети
экоантибиотики, экоклав, микробиома
C. difficile-инфекция
токсины A и B
C. difficile
профилактика
пробиотики, лечение

Эра антибиотиков (АБ), наступившая после открытия в 1929 г. А. Флемингом пенициллина, изменила существовавшие ранее взгляды на терапию многих инфекционных заболеваний. Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих в лечении детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Однако широкое и не всегда обоснованное применение АБ в педиатрической практике нередко приводит к развитию разнообразных осложнений (аллергические и токсические реакции, дисбиозы, антибиотик-ассоциированные диареи (ААД) и др.) [1]. По данным Goossens H. (2008), частота назначения АБ в педиатрической практике превышает таковую у взрослых в 3 раза, при этом в 80% случаев их назначения обосновываются инфекциями со стороны дыхательных путей [2]. Во Франции и США при неосложненных острых респираторных инфекциях у детей до 2 лет частота

использования антибактериальных препаратов составляет около 25%, в Канаде – до 38%, в Дании – около 60%, а в Китае – 97% [3]. По данным анализа, проведенного за 10 лет в 71 стране мира, частота использования АБ увеличилась на 36%, при этом частота применения карбопенемов выросла до 45%, полимиксинов – до 13%. Согласно представленным данным, 76% роста частоты использования антибиотиков пришлось на Бразилию, Индию, Китай, ЮАР и Россию [4]. Неоправданное применение АБ при неосложненных инфекционных заболеваниях у детей чревато не только формированием антибиотик-устойчивых штаммов микроорганизмов, но и развитием тяжелых осложнений [5].

Нередко у детей, особенно первых 5 лет жизни, на фоне приема АБ развивается диарея. Согласно современной классификации, ААД – это три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые появляются на фоне применения антибактериальных средств или в течение 8 нед. после их отмены при отсутствии других причин [6]. Для ААД характерно учащение стула более 3 раз в сутки, сопровождающееся увеличением его объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови. По данным ВОЗ (2008), в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний, из которых до 5 млн заканчиваются летально [7]. У детей младше 3 лет в Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизода инфекционных диареи, из которых более 58% приходится на вирусы, с большей долей – на ротавирусы [8] и только четверть – на бактерии, еще меньше – на другие агенты [9]. На долю ААД приходится около 4,5–7% случаев диареи (рис. 1) [10].

Рисунок 1. Этиологическая структура диареи в % (данные ВОЗ)



Диарея при назначении антибактериальной терапии может быть инфекционной и неинфекционной этиологии (рис. 2). Антибиотики могут оказывать как непосредственное токсическое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, канамицин), микроциркуляцию в сосудах кишки (пенициллин, сульфаниламиды), так и стимулировать мотилиновые рецепторы, способствуя усилению моторики кишечника [11, 12]. Прокинетическое (мотилиноподобное) действие могут оказывать 14-членные макролиды (в большей степени эритромицин), «зашитенные» пенициллины за счет клавулановой кислоты, пероральные цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон) [11, 13].

Каковы механизмы развития диареи на фоне применения АБ:

- собственные побочные эффекты АБ (усиление перистальтики кишечника при приеме «зашитенных» пенициллинов, содержащих клавулановую кислоту, мотилиноподобное действие макролидов на рецепторы кишечника) [11, 12];
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике (фосфомицина трометамол) [13];
- избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры кишечника [11].

Практически все АБ, особенно активные в отношении анаэробов, способны вызывать ААД. Риск диареи возрастает при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения. По данным L. McFarland (1993), ААД встречается в 5–10% случаев при применении ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения и лишь в 2–5% случаев – при использовании других АБ, сульфаниламидов и химиопрепараторов, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин), ко-тримоксазол, нитрофурантоин [14]. Терапия цефалоспоринами III поколения способствует более частому развитию ААД, нежели пенициллиниами узкого спектра действия [15]. По литературным данным, применение амоксициллина у грудных детей приводит к появлению диареи в 30% случаев, а у 27% из них обнаруживаются в фекалиях токсины А и В *C. difficile*. Однако последние могут обнаруживаться у 7% детей с нормальным стулом, после окончания антибактериальной терапии [16, 17]. Следует помнить, что

доза препарата, способ и кратность введения мало влияют на возможность развития ААД, которая может возникнуть даже при однократном приеме АБ [18].

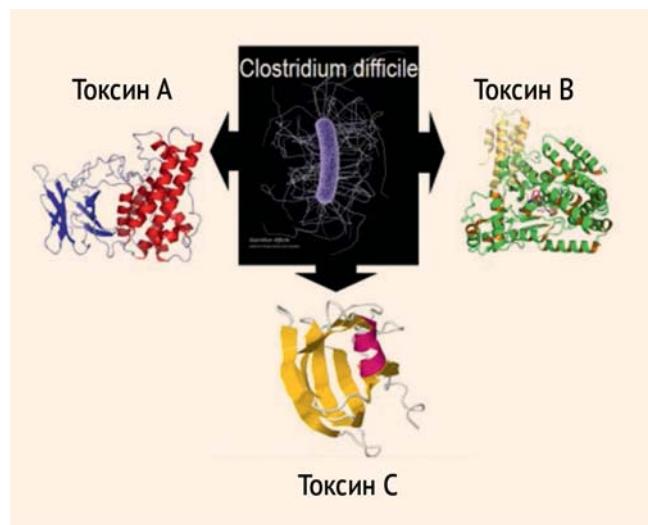
Наиболее значимым возбудителем ААД является *C. difficile*, с которой, по различным данным, ассоциировано от 10 до 25% всех ААД и от 90 до 100% случаев псевдомембранных колита (ПМК) [19, 20]. *C. difficile* представляет собой грамположительные спорообразующие анаэробы, устойчивые к воздействию алкогольсодержащих антисептиков, нагреванию, воздействию желудочного сока, некоторых чистящих средств. Они могут оставаться жизнеспособными в течение многих лет в окружающей среде [21]. Особенностью жизненного цикла *C. difficile* является развитие 2 форм: вегетативной клетки и спор. Вегетативные формы *C. difficile* обладают способностью продуцировать экзотоксины, повреждающие кишечную стенку, среди которых идентифицированы энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В) [10, 22, 23]. Существует еще токсин С-белок, угнетающий перистальтику кишечника (рис. 3).

В настоящее время доказано, что токсин А повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, стимулируя гуанилаткиназу, что способствует развитию диареи. Токсин В ингибирует процессы синтеза белка в энтероцитах и колоноцитах, оказывает выраженное цитотоксическое действие, нарушая функции клеточных мембран, что приводит к потере калия с развитием выраженных электролитных нарушений. Токсин В действует только в присутствии токсина А, повреждая мембранны в 1 000 раз сильнее. Выраженное цитотоксическое действие позволяет называть его «летальным» токсином. Энтеротоксичность *C. difficile* реализуется двумя путями: **прямой эффект** заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. **Непрямой эффект** обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов [24, 25, 26].

Рисунок 2. Этиологические факторы ААД



Рисунок 3. Строение токсинов А, В, С



Споры *C. difficile* проявляют высокую устойчивость к факторам внешней среды и стандартным дезинфицирующим средствам, благодаря чему возбудитель способен в течение длительного времени выживать во внешней среде. *C. difficile* часто обнаруживаются в морской и речной воде, выделяются из почвы, в 20–40% случаев персистируют у домашних животных [27]. Однако, несмотря на широкое распространение в окружающей среде, инфекция *C. difficile* официально считается нозокомиальной, т. к. подавляющее большинство ее случаев связано с инфицированием пациентов токсин-продуцирующими штаммами во время пребывания в стационаре [18, 28]. Наибольшая угроза развития антибиотик-ассоциированной диареи, псевдомемброзного колита у пациентов, нуждающихся в длительном уходе, после проведения хирургических вмешательств [29]. Эпидемические вспышки *C. difficile*-инфекции наиболее характерны для отделений интенсивной терапии, онкогематологии, трансплантологии, где могут быть инфицированы до 30% больных [30]. Частота антибиотико-ассоциированного колита у пациентов, госпитализированных по поводу острых заболеваний, составляет не более 0,1–1%.

Основные эпидемиологические вспышки *C. difficile*-инфекции вызывают наиболее широко распространенные штаммы данного возбудителя, продуцирующие оба токсина (токсины А и Б) [18, 31]. В последние годы в Европе на фоне общего роста клоstrидиозной инфекции участились случаи фульминантной и упорно рецидивирующей формы заболевания [17]. Данная тенденция отмечена в Финляндии, Испании [37], Дании и Германии [32], США [33, 34], Канаде [35, 36]. Штаммы, выделенные из окружающей среды, отличаются от «госпитальных» вариабельным токсинообразованием [31, 38]. Наиболее значимы в развитии тяжелых форм *C. difficile*-инфекции штаммы NAP1 (11%) и NAP4 (24%). Последний является наиболее частой причиной рецидивов клоstrидиоза [39].

Развитие ААД может быть этиологически связано и с другими микроорганизмами, такими как *Staphylococcus*

aureus, *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибами рода *Candida* и др. [40]. По данным Шевякова М.А. (2004), антибиотик-ассоциированное поражение кишечника с избыточным ростом *Candida* spp. часто встречается при проведении антибиотикотерапии. Автор отмечает достоверное увеличение частоты выявления *Candida* spp. в стуле больных с ААД по сравнению со здоровыми людьми [41]. Применение АБ широкого спектра действия с анаэробной активностью способствует колонизации кишечника *Candida* spp. Использование цефалоспоринов III поколения, антибиотиков, интенсивно концентрирующихся в собственной пластинке кишечника, усугубляет ситуацию при дефиците и снижении разнообразия нормальной флоры кишечника [43]. По способности воздействовать на кишечную стенку все перечисленные микроорганизмы значительно уступают *C. difficile*, которые могут приводить к развитию псевдомемброзного колита, характеризующегося тяжелым, длительным течением, вплоть до летального исхода.

Наиболее высокий процент носительства *C. difficile* выявляется у новорожденных (до 50–70%). При этом выделенные штаммы в 90% случаев продуцируют токсины. Однако именно в этом возрасте наблюдается самая низкая частота клоstrидиозной инфекции, что связано с отсутствием у большинства новорожденных рецепторов к токсинам *C. difficile*, расположенных на энtero- и колонцитах. Секреторный иммуноглобулин А, содержащийся в грудном молоке, способен связывать токсин А, вырабатываемый *C. difficile*, и, взаимодействуя со специфическими рецепторами кишечного эпителия, предотвращать развитие поражения кишки [13, 43, 44]. По мере формирования кишечной микробиоты у младенцев к возрасту от 6 до 12 мес. число носителей *C. difficile* уменьшается и составляет лишь около 9% к концу года, но количество токсин-продуцирующих штаммов сохраняется на уровне 50% [34]. Известно, что, наряду с другими микроорганизмами, *C. difficile*-инфекция может служить причиной развития некротического энтероколита новорожденных, который возникает в результате абсорбции токсинов в кишечнике и сопровождается развитием инфекционно-токсического шока с высокой летальностью. У взрослых носительство *C. difficile* составляет около 2–3%, частота его значительно возрастает при проведении антибактериальной терапии [43, 45] (табл. 1).

Нередко у детей, особенно первых 5 лет жизни, на фоне приема АБ развивается диарея. Согласно современной классификации, ААД – это три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые появляются на фоне применения антибактериальных средств или в течение 8 нед. после их отмены при отсутствии других причин

Основной механизм передачи *C. difficile*-инфекции – фекально-оральный. Источником инфекции является человек (чаще – пациенты, получающие АБ широкого

Таблица 1. Частота обнаружения *C. difficile* и их токсинов в фекалиях различных популяций (%) [46]

| Категории | Выделение культуры | Обнаружение токсина |
|---|--------------------|---------------------|
| Здоровые новорожденные | 30–70 | 5–60 |
| Здоровые взрослые | 2–3 | 0–0,5 |
| Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, не получающие АБ | 2–3 | 0–1 |
| Пациенты, получающие антибиотики (без диареи) | 10–20 | 2–8 |
| Пациенты с ААД баз колита | 15–30 | 15–25 |
| Пациенты с ПМК | 90–100 | 90–100 |

спектра действия, и дети) [30]. Доказано, что трансмиссия вегетативных форм *C. difficile* от инфицированных лиц (дети, медицинский персонал, лица, осуществляющие уход за больными, и сами пациенты) к здоровым людям осуществляется через предметы ухода и руки [17]. N. Friedman и соавт. (2013) проанализировали уровень контаминации *C. difficile* у 214 докторов и медсестер в Австралии в госпитале Geelong [47]. При этом 15% из них сообщили о диарее в период предшествующих 6 нед., у остальных стул был нормальным. Более половины участников исследования имели контакт с пациентами с установленной *C. difficile*-инфекцией, у 0,8% пациентов был обнаружен положительный токсин A и B в кале, при этом результаты культурального исследования были отрицательные. У остальных пациентов ни токсины, ни возбудитель *C. difficile* в стуле обнаружены не были.

Мытье рук с мылом и использование сменных пар перчаток являются максимально эффективными мероприятиями по профилактике контаминации рук спорами и дальнейшего распространения инфекции *C. difficile*.

Возможность широкого присутствия *C. difficile*-инфекции на различных внутригоспитальных объектах (постельные принадлежности, мебель, душевые, туалеты и др.), а также бытовая передача данного возбудителя создают серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у иммунокомпрометированных пациентов и детей, получающих массивную антибактериальную терапию [34, 48, 49].

Для развития клинически манифестирующих форм клоstrидиозной инфекции требуется не только коло-

низация кишечника токсигенными штаммами возбудителя, но и сочетание определенных факторов риска (рис. 4).

Клинически *C. difficile*-инфекция протекает в виде осмотической диареи, колита, реже развивается псевдомембранный колит. Согласно критериям, использующимся при постановке диагноза ААД у взрослых пациентов, оценку тяжести заболевания проводят по частоте эпизодов диареи [35]. Подобный подход к оценке тяжести процесса применим только для детей старшего возраста:

I степень диареи – это 2–3 эпизода стула в сутки,

II степень – 4–6 эпизодов или стул несколько раз ночью,

III степень – более 10 эпизодов диареи в сутки.

Учитывая особенности детей раннего возраста (наличие материнских антител в крови, секреторного иммуноглобулина A в материнском молоке, отсутствие рецепторов у части детей к токсинам на энteroцитах), *C. difficile*-ассоциированная диарея у данной категории больных может протекать с симптомами нетяжелого колита (энтероколита) и обычно без лихорадки и интоксикации [51]. Выраженные боли в животе встречаются редко, чаще болезненность выявляется лишь при пальпации живота. Можно отметить легкое или умеренное учащение дефекации, как правило не приводящее к выраженным водно-электролитным нарушениям [30, 52].

Рисунок 4. Факторы, определяющие патогенез [50]



Клинически манифестные формы заболевания у пациентов более старшего возраста развиваются либо непосредственно на фоне проводимой антибактериальной терапии, либо в среднем в течение 10 дней после ее прекращения. Однако имеются наблюдения, когда ААД развивалась даже по прошествии двух и более месяцев после прекращения приема антибактериальных препаратов [53]. Чаще регистрируется умеренная диарея с частотой стула от 3 до 10 раз в сутки, однако у 10–15% пациентов может регистрироваться диарея с примесью крови, а в отдельных случаях – обильная водянистая диарея, как при холере [51]. Типичным признаком *C. difficile*-инфекции является длительность диарейного синдрома (вплоть до 8–10 нед.) и резистентность к терапии, что зависит от характера и глубины патоморфологических изменений в слизистой кишечника. В ряде случаев расстройство стула может иметь перемежающийся характер, когда эпизоды диареи сменяются периодами оформленного стула [54].

Псевдомембранный колит (ПМК) у детей любого возраста обычно развивается остро и проявляется отказом от еды, лихорадкой, интоксикацией, диареей, срыгиванием, тошнотой, рвотой, вздутием и болями в животе спастического характера (абдоминальные колики), болез-

ненностью при пальпации живота по ходу толстой кишки. Стул частый, в каловых массах наблюдается примесь слизи, реже – крови. Иногда большая часть испражнений представлена густой белесоватой слизью и обрывками фибринозных наложений. При резко выраженном учащении стула развивается эксикоз, значительно реже наблюдается коллапс без предшествующей диареи [55].

Энтеротоксичность *C. difficile* реализуется двумя путями: прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов

Наибольшую сложность для диагностики представляют случаи фульминантного течения псевдомембранных колитов с нетипичной клинической картиной. Диарейный синдром при молниеносном течении ПМК может отсутствовать, но отмечается лихорадка выше 38,5 °C, запор, признаки кишечной непроходимости и симптомы «острого живота». Особенностью ведения таких больных является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и в ряде случаев требуется радикальное хирургическое вмешательство (в объеме субтотальной колэктомии) [35]. Течение ПМК может осложниться формированием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки с развитием перитонита, кишечным кровотечением, инфекционно-токсическим шоком. Крайне тяжелые и летальные исходы *C. difficile*-инфекции в большинстве случаев отмечаются у детей и иммунокомпромитированных пациентов [56]. Возможность развития клостридиозной инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в последнее время обсуждается в научной литературе, что связано с несвоевременной постановкой диагноза клостридиоза при наличии у пациента с ВЗК ввиду сходной клинической картины (табл. 2, 3). Исследования образцов кала на токсины *C. difficile* обычно проводятся только тогда, когда не отмечается улучшения состояния больного, несмотря на адекватно проводимую терапию. На базе отделений гастроэнтерологии и лабораторной диагностики университетских клиник

Таблица 2. Диагностические критерии *C. difficile*-инфекции

| | |
|------------------------------|--|
| Анамнез | Диарейный синдром у пациентов <ul style="list-style-type: none"> – после антибактериальной терапии в течение последних 8 нед. – в случае возникновения диареи через 72 ч после госпитализации – проведение лучевой терапии у иммунокомпромитированных пациентов без курса АБ |
| Клинический анализ крови | <ul style="list-style-type: none"> – бактерионосительство – без изменений – при манифестных формах изменения неспецифичны: нейтрофильный лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$ и выше), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Редко – лейкемоидная реакция, при которой количество лейкоцитов может достигать $40 \times 10^9/\text{л}$ |
| Биохимический анализ крови | <ul style="list-style-type: none"> – повышение острофазных белков воспаления – снижение общего белка и альбумина |
| Микроскопия кала | <ul style="list-style-type: none"> – повышенное количество нейтрофильных лейкоцитов |
| Исследование кала | <ul style="list-style-type: none"> – наличие <i>C. difficile</i> и их токсинов |
| УЗИ | <ul style="list-style-type: none"> – утолщение кишечной стенки до 7–9 мм, снижение эхогенности (отек), слоистость стенки кишки, сужение просвета и слаженность гаустр (чувствительность ультразвукового метода 95%, специфичность 47%, точность 84%) |
| Эндоскопическое исследование | <ul style="list-style-type: none"> – эндоскопическая картина при ПМК представлена в виде небольших (от 2 до 10 мм в диаметре) бело-желтых мембран, возвышающихся над «кломкой», легко травматизируемой, гиперемированной слизистой толстой кишки (имеют тенденцию к слиянию при прогрессировании процесса) – специфичность эндоскопического метода – 100%, довольно высокий риск осложнений (перфорация кишечника) – патогномоничный для <i>C. difficile</i>-инфекции признак – наличие псевдомембран выявляется далеко не у всех пациентов с клостридиозной инфекцией, что определяет невысокую чувствительность данного метода исследования (50%) |
| Компьютерная томография | <ul style="list-style-type: none"> – уплотнение стенок толстой кишки – симптом «аккордеона» – симптом «мишени» – наличие асцита как следствие гипоальбуминемии |

Бельгии под руководством Peter Bossuyt и соавт. (2009) было проведено исследование, в ходе которого было выявлено практически 4-кратное увеличение частоты клострдиозной инфекции за последние 8 лет, причем достоверных различий между группой больных, страдающих ВЗК, и пациентами без этой патологии отмечено не было. Анализ факторов риска развития *C. difficile*-инфекции показал, что пациенты с ВЗК были менее предрасположены к данному заболеванию. Было установлено, что у больных с ВЗК отсутствует классическая эндоскопическая картина псевдомембранозного колита. В исследовании было показано, что увеличение частоты использования иммуносупрессантов не влияет на риск летального исхода заболевания и продолжительность госпитализации [57]. Серьезной проблемой *C. difficile*-инфекции является возможное развитие рецидивов, частота которых даже при адекватной этиотропной терапии составляет в среднем 20–25% [44, 58].

Своевременная диагностика имеет решающее значение в назначении соответствующей терапии и определяет прогноз заболевания. Отрицательные результаты специфических исследований при наличии характерных клинических и анамнестических данных не исключают диагноза клострдиозной инфекции и не могут препятствовать назначению адекватной терапии [44]. К сожалению, на данный момент нет достоверных лабораторных маркеров, определение которых с высокой вероятностью может прогнозировать неблагоприятный исход *C. difficile*-инфекции [61].

Терапию клострдиозной инфекции можно разделить на несколько этапов, в зависимости от формы заболевания. Асимптоматическое бактерионосительство *C. difficile* у здоровых пациентов не требует проведения терапевтических мероприятий. При развитии манифестных форм

Таблица 4. Основные принципы лечения *C. difficile*-инфекции у детей [44, 62]

| |
|--|
| 1. При бессимптомном носительстве <i>C. difficile</i> лечение не проводится |
| 2. При манифестной форме инфекции показана срочная отмена используемых АБ |
| 3. Показания для назначения этиотропной терапии: • тяжелые формы заболевания • диарея, продолжающаяся после отмены АБ • рецидив диареи при повторном применении АБ |
| 4. Препараты выбора для этиотропной терапии <i>C. difficile</i> -инфекции: • метронидазол • ванкомицин |
| 5. Энтеросорбенты могут быть использованы только в легких случаях инфекции, когда не применяются этиотропные средства, а также когда применяется парентеральное введение метронидазола |
| 6. При <i>C. difficile</i> -ассоциированной диарее и псевдомембранозном колите противопоказаны лечебные средства, уменьшающие кишечную моторику |

инфекции, независимо от степени выраженности клинических проявлений, принципиальным положением является незамедлительная отмена используемых антибиотиков (табл. 4).

Раннее прекращение антибактериальной терапии позволяет купировать симптомы заболевания у 20–25% пациентов в течение 48–72 ч. В настоящее время в связи с возросшей частотой фульминантных форм клострдиозной инфекции все чаще становится необходимым назначение специфической этиотропной терапии. В случае невозможности прекращения использования антибиотиков целесообразно продолжить лечение препаратами другой группы, при применении которых риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи меньше (напри-

Таблица 3. Специфические методы диагностики *C. difficile*-инфекции

| Метод исследования | Чувствительность (%) | Специфичность (%) | Время для исследования | Цель применения |
|---|----------------------|-------------------|------------------------|--|
| Копрокультура <i>C. difficile</i> | 89–100 | 84–99 | 24–72 ч | Высокочувствительный метод, необходимо дополнительное определение токсигенности |
| Чувствительность метода 89–100%, специфичность 85–100% [59] | | | | |
| Цитотоксический эффект на культуре клеток | 67–100 | 85–100 | 28–48 ч | Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД |
| Чувствительность метода 67–100%, специфичность 85–100%, рекомендуется использование вместе с культуральным методом [31] | | | | |
| Иммуноферментный анализ (определение токсинов) | 63–99 | 75–100 | 2–4 ч | Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД |
| Чувствительность метода 63–99%, специфичность 75–100% [60] | | | | |
| Латекс-агглютинация (определение антигенов <i>C. difficile</i>) | 58–92 | 80–96 | 30 мин | Метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Быстрота получения результата исследования |
| Чувствительность метода 58–92%, специфичность 80–96%, используется только для экспресс-диагностики | | | | |
| ПЦР-диагностика (определение генов) | 97 | 100 | 2–4 ч | |
| Чувствительность метода > 90%, специфичность > 96% [35] | | | | |

мер, макролиды, аминогликозиды, экоантибиотики, внутривенно – ванкомицин).

Наиболее изученными препаратами, используемыми в терапии клоstrидиозной инфекции, являются метронидазол и ванкомицин. Стартовую этиотропную терапию клоstrидиоза в большинстве случаев начинают с метронидазола, который считается препаратом выбора (табл.5).

По показаниям проводится посиндромная терапия, направленная на коррекцию нарушений гомеостаза и восстановление водно-электролитного баланса, ликвидацию токсикоза, гемодинамических нарушений, геморрагического синдрома и др. В 2008 г. рабочая группа ESPGHAN и ESPID опубликовала научно обоснованные рекомендации по применению противодиарейных препаратов, которые оправданно использовать в качестве дополнительной терапии диарейного синдрома у детей. Среди энтеросорбентов рекомендован диоктаэдрический смектит (Смекта), имеющий высокий уровень доказательства (II, B), в комплексе с оральной регидратацией [7]. Особо следует отметить, что при тяжелых формах *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомемброзном колите нельзя использовать препараты, уменьшающие моторику кишечника (лоперамид и его аналоги) [35]. После отмены антимикробных препаратов детям, перенесшим *C. difficile*-инфекцию, целесообразно провести курсовое лечение пробиотиками [11].

К сожалению, практически ни одна из применяемых схем терапии клоstrидиоза не гарантирует санацию кишечника от образования спор клоstrидий, в связи с чем заболевание может принять рецидивирующй характер [44]. Повторные эпизоды заболевания обычно возникают в течение 7–14 дней после завершения терапии, что указывает именно на рецидивы *C. difficile*-инфекции, а не на реинфекцию [63]. Рецидивы отмечаются в 15–35% случаев после первого эпизода заболевания и в 33–65% при наличии у пациента в анамнезе 2 и более предшествующих эпизодов клоstrидиозной инфекции [64].

Клинически *C. difficile*-инфекция протекает в виде осмотической диареи, колита, реже развивается псевдомемброзный колит. Согласно критериям, использующимся при постановке диагноза АД у взрослых пациентов, оценку тяжести заболевания проводят по частоте эпизодов диареи

Фидаксомицин – новый представитель узкоспектральных макролидов, у которого отсутствуют системные эффекты. У препарата минимальная абсорбция в кровоток, он обладает бактерицидным действием и выраженной антагонистической активностью к *C. difficile*, практически не влияет на нормальную микрофлору. Выпускается препарат в таблетках по 200 мг, назначается 2 раза в сутки с интервалом 12 ч на 10 дней, однако на данный момент препарат отличается высокой стоимостью и не зарегистрирован в РФ. За рубежом необходимость его

Таблица 5. Этиотропная терапия *C. difficile*-инфекции у детей

| Режим дозирования | Стартовая этиотропная терапия | |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | Препарат выбора Метронидазол | Альтернативный препарат Ванкомицин |
| Суточная доза | 30 мг/кг | 40 мг/кг (не более 2 г) |
| Кратность приема | 3–4 раза в сутки | 3–4 раза в сутки |
| Способ введения | Перорально/ внутривенно | Перорально |
| Длительность терапии | 7–10 дней | 7–10 дней |

применения до сих пор является предметом дискуссии, отсутствуют исследования по изучению его безопасности у пациентов с ВЗК.

Разработка новых вариантов антибактериальных препаратов является перспективным направлением в борьбе по уменьшению частоты побочных явлений, развития аллергических реакций и АД. ЭКОантибиотики: Экобол, Экоклав, Экомед, Экозитрин, Эколевид – новые антибактериальные препараты, сочетающие в себе антибиотик и пребиотик лактулозу. Данное сочетание позволяет достичь большей безопасности, нежели при использовании хорошо зарекомендовавших себя антибиотиков. Лактулоза, входящая в состав препарата, находится в особой инновационной форме – ангидро, что позволяет снизить риск АД и поддержать собственный микробиом кишечника пациента, что подтверждено клиническими исследованиями.

Собственная микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека представляет сбалансированный по составу микробиом, который защищает макроорганизм от колонизации кишечника патогенными микроорганизмами. Согласно современным представлениям, микробиота ЖКТ человека представлена 17 семействами, 45 родами, примерно 1 000–1 100 видами микроорганизмов. Исследование состава и функции микробного сообщества кишечника представляет собой сложную экспериментальную задачу. Разработка и внедрение в широкую практику молекулярных методов изучения бактерий, опирающихся на их генетическую информацию, дает возможность расширить понимание филогенетического состава микробиоты. На данный момент известно, что существуют 3 устойчивых энтеротипа микробных сообществ, которые характерны для отдельных индивидуумов [65]. Каждый энтеротип характеризуется преобладанием определенных бактериальных родов: в I энтеротипе – *Bacteroides*, во II – *Prevotella*, в III – *Firmicutes*, включая род *Ruminococcus* и *Faecalibacterium*. При этом разделение на энтеротипы никак не коррелирует с национальной принадлежностью, возрастом и полом. Таксономический состав микробиоты кишечника человека фактически образует отдельный орган, выполняющий жизненно важные функции, что подчеркивает необходимость сохранения микробиоты с

ее огромным разнообразием, даже при необходимости назначения антибактериальной терапии.

Особое внимание стоит обращать на такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ.

Можно рекомендовать новое поколение экоантибиотиков, позволяющих сохранить разнообразие микробиоты кишечника

Препараторы класса экоантибиотиков биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков, а по профилю безопасности значительно превосходят их за счет включения в них самого эффективного пребиотика – лактулозы. Механизм действия экоантибиотиков является комплексным: после приема внутрь абсорбируемая часть антибиотика воздействует на очаг инфекции, оказывая губительное действие на патогенную микрофлору, повреждая при этом и нормальную микрофлору кишечника. Введенная в состав препарата лактулоза – в особой инновационной форме *ангидро* – стимулирует рост нормальной кишечной микрофлоры и компенсирует негативное влияние антибиотика. Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, и имеет высокий уровень доказательности пребиотического эффекта в дозе не более 6 г/сут [67]. Микрофлора кишечника способна эффективно метаболизировать лактулозу до образования короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, утилизируются колоноклетками, нормализуя трофику эпителия толстой кишки и моторику. Известно, что одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы не приводит к изменению частоты стула и может снизить популяцию *Clostridium spp.* [68]. Лактулоза *ангидро*, входящая в состав каждого экоантибиотика, имеет самый высокий индекс активности среди известных пребиотиков и принципиально отличается от обычной лактулозы высочайшей степенью очистки. Сироп лактулозы обычной 65%-ной выпускается в качестве сиропа и содержит до 35% различных примесей, а лактулоза *ангидро* содержит 97–99% чистой лактулозы, и количество примесей в ней суммарно не превышает 3% [69].

Экоантибиотики имеют ряд преимуществ:

- 1) обладают лучшей переносимостью, чем обычные антибактериальные препараты;
- 2) поддерживают нормальную микробиоту кишечника и сохраняют разнообразие кишечной микрофлоры;
- 3) препятствуют развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи и ААД;
- 4) не провоцируют развитие кандидоза.

В клиническом исследовании на базе ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России проведено сравнение влияния двух разных форм «защищенных пенициллинов» на биологическое разнообразие микробиоты кишечника – стандартный амоксициллин и Экоклав. До начала лечения

ЭКОКЛАВ®
АМОКСИЦИЛИН / КЛАВУАЛАНОВАЯ КИСЛОТА
+ ЛАКТУЛОЗА*

**АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК =
ТАК ЖЕ ЭФФЕКТИВНО, НО БОЛЕЕ БЕЗОПАСНО**

- Эквивалентен оригинальному препарату про противомикробной активности
- Сохраняет баланс и разнообразие микробиоты кишечника

| Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: | Порошок для приготовления супензии для приема внутрь: |
|---|---|
| 250 мг + 125 мг | 125 мг + 31,25 мг/5 мл |
| 500 мг + 125 мг | 250 мг + 31,25 мг/5 мл |
| 875 мг + 125 мг | - |

* лактулоза как вспомогательный компонент согласно инструкции по применению лекарственного препарата Экоклав

Реклама

МИКРОЗООЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

AVVA
АО «АВВА РУС»
Фармацевтическая
компания

121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы д. 30, стр.9
Тел.: +7 (495) 956-75-54; факс: +7 (495) 956-75-59
avva.com.ru

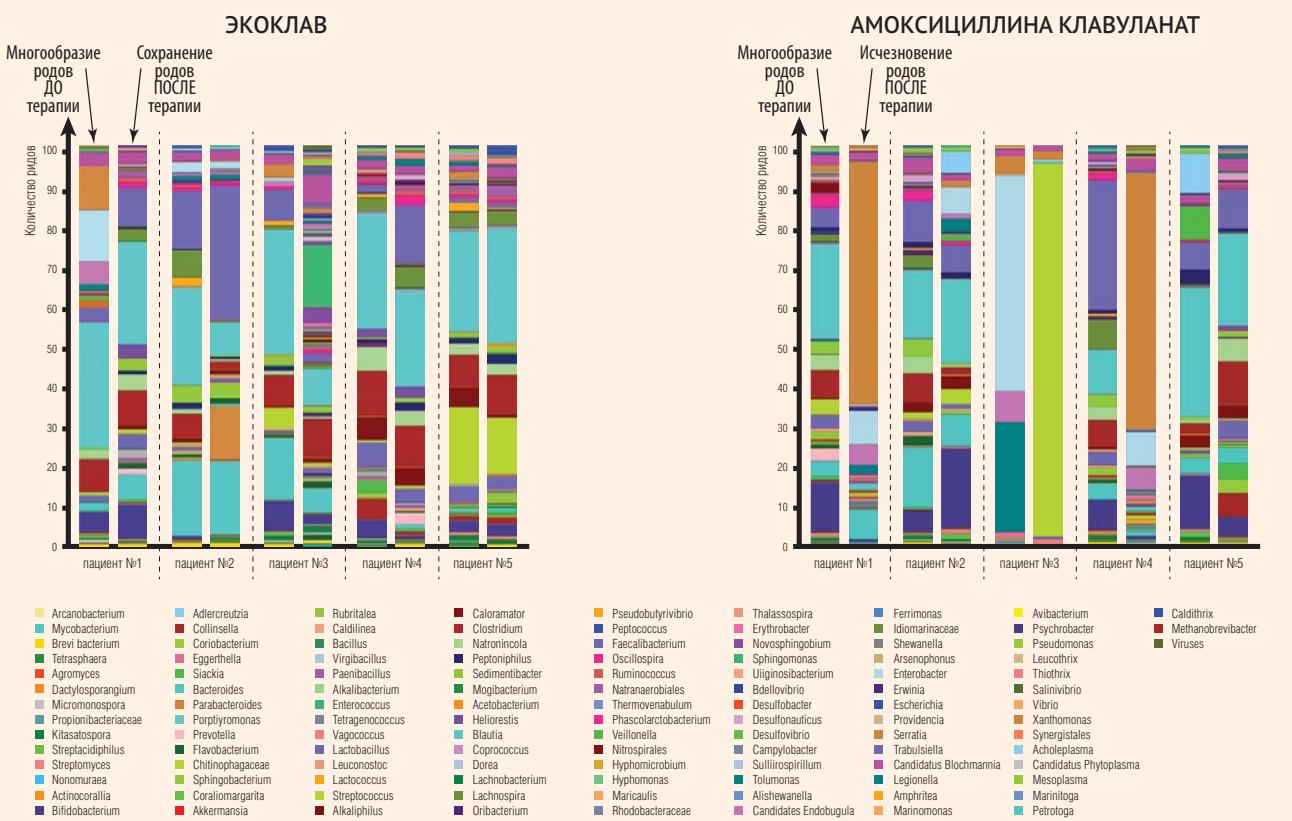
Таблица 6. Изменение в составе микробиоты под воздействием АБ [68]

| Исчезновение родов и видов микроорганизмов, отмеченное на фоне приема АМОКСИКЛАВА | Исчезновение родов и видов микроорганизмов, отмеченное на фоне приема ЭКОКЛАВА |
|--|--|
| <p>Brevibacterium, Tetradsphaera, Actinocorallia, Collinsella, Coriobacterium, Slackia, Flavobacterium, Coraliomargarita, Akkermansia, Rubritalea, Caldilinea, Clostridium, Natronincola, Peptoniphilus, Sedimentibacter, Heliorestis, Coprococcus, Lachnobacterium, Lachnospira, Oribacterium, Pseudobutyryvibrio, Faecalibacterium, Oscillospira, Ruminococcus, Natranaerobiales, Thermovenabulum, Nitrospirales, Rhodobacteraceae, Uliginosibacterium, Desulfonauticus, Shewanella, Legionella, Salinivibrio, Candidatus Phytoplasma, Mesoplasma, Marinitoga, Petrotoga, Caldithrix</p> | <p>Eggerthella, Alkalibacterium и Tolumonas</p> |

практически у всех пациентов наблюдалась нормальная микробиота кишечника, характерная для здоровых людей. Авторы определили количественный состав микробиоты у исследуемых пациентов, характеризующийся наличием более 100 родов и от 80 до 170 видов микроорганизмов. Авторы показали, что на фоне приема Амоксиклава существенно уменьшилось родовое многообразие микроорганизмов, чего не было отмечено в группе пациентов, получавших Экоклав [68] (табл. 6).

Профилактика *C. difficile*-инфекции заключается в строгом соблюдении правил личной гигиены и неукоснительном выполнении всех требований по соблюдению санитарно-противоэпидемического режима лечебных учреждений. Особое внимание стоит обращать на такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Можно рекомендовать новое поколение экоантибиотиков, позволяющих сохранить разнообразие микробиоты кишечника (рис. 5).

Рисунок 5. Распределение таксономических групп м.о. пациентов до и после АБ терапии



* За 100% принимается общее количество ридов, идентифицированных до рода, на образец

ЛИТЕРАТУРА

- Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014; 18: 223-232.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365: 579-87.
- Татченко В.К., Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. Москва, 2008.
- Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 742-50.
- Ткаченко Е.И., Рязанцев С.В., Орешко Л.С., Карпов А.А. Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей: защита индигенной микрофлоры. *Российская оториноларингология*. 2012. 6(61): 190-195.
- ВОЗ: Лечение диареи. 2006.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al. European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for paediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in europe: executive summary. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008. Vol. 46. 5: 619-621. View at Scopus.
- Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 1 февраля 2013 г., 88-й год №5. 2013, 88.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Антибиотикоассоциированные диареи: лечение и профилактика. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2009. 2: 7-10.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978; 298: 531.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. *JAMA*. 2012; 307(18): 1959-1969.
- Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 702-710.
- Захарова И.Н., Мазанкова Л.Н. и соавт. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение. М., 2011. 48 с.
- McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22: 563-77.
- Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. Clostridium difficile-инфекция у детей. *РМЖ*. 2004. 5: 373-377.
- Mitchell DK, Van R, Mason EH et al. Prospective study of toxicigenic Clostridium difficile children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Inf Dis J*. 1996; 15: 514-519.
- Lupse M, Flonta M, Cioara A, Filipescu I, Todor N. Predictors of First Recurrence in Clostridium difficile-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center. *J Gastrointest Liver Dis*, December 2013. 22. 4: 397-403.
- Zilberman et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection (CDI) hospitalization among hospitalized patients with an initial CDI episode: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14: 306. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/306>.
- Alam S, Muchatad M., Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr*. 2009 Jun; 46(6): 491-6.
- Малов В.А. Инфекция Clostridium difficile: современное состояние проблемы. *Фармактика*. 2010. 4.
- Hedge Dennis D, Strain Joe D, Heins Jodi R, Farver Debra K. New advances in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI). *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4(5).
- Lowy I, Motrline DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerdin DN, Nichol G, Thomas WD, Lenev M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with Monoclonal Antibodies against Clostridium difficile Toxins. *N Engl J Med*. 2010; 362: 197-205. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.
- Massey V et al. Clinical usefulness of components of the Triage immunoassay, enzyme immunoassay for toxins A and B, and cytotoxin B tissue culture assay for the diagnosis of Clostridium difficile diarrhea. *Am J Clin Pathol*. 2003; 160: 45-9.
- Nyc O, Pituch H, Matejkova J, Obuch-Woszczatynski P, Kuijper EJ. Clostridium difficile PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet*. 2011. Apr 23. 377(9775): 1407.
- Warren CA, Guerrant RL. Pathogenic C. difficile is here (and everywhere) to stay. *Lancet*. 2011. Jan 1. 377(9759): 8-9.
- Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen MB. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165: 451-457. (PMID: 21199971 DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.282).
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 1998. 492-494.
- Maha Barakat, yZeinab El-Kady, zMohamed Mostafa, yNaglaa Ibrahim, and yHamdy Ghazaly. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Profiles. *JPGN*. January 2011. 52. 1.
- Joanne Donovan, MD, PhD. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Abstract O464. Presented April 22, 2008.
- Киргизов К.И., Шульга С.Ю., Пристанская Е.А., Константинова В.В., Герасимова Ю.В., Сидорова Н.В., Благонравова О.Л., Федорова Н.И., Скоробогатова Е.В. Энтероколит, связанный с Clostridium difficile, в детской гематологии-онкологии – решенная проблема? Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. 1: 25-31.
- Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002. 4. 3: 200-232.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ. ECDIS Study Group (2011) Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011; 377: 63-73.
- Wilcox MH. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. *Crown Copyright 2013 Published May 2013*.
- Bryan F Curtin, Yousef Zarbalian, Mark H Flasar, Erik von Rosenvinge. Clostridium difficile – associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World J Gastroenterol*. 2013. December. 14. 19(46): 8647-8651. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
- Cohen SH, Gerdin DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America (2010) Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Contr Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 431-455.
- Elliott B, Reed R, Chang BJ, Riley TV. Bacteremia with a large clostridial toxin-negative, binary toxin-positive strain of Clostridium difficile. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 249-251.
- Minino A, Xu J and Kochanek K. (2010) Deaths: preliminary data for 2008. National Vital Statistics Report. 59. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_02.pdf.
- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; 47: 43-50.
- Vaishnavi C, Bhassan D, Kochhar R, Singh K. Clostridium difficile toxin and faecal lactoferrin assays in adult patients. *Microbes Infect*. 2000; 2: 1827-1830.
- Hogenauer C, Langner C, Krause R, Gerstgrasser N, Krejs G, Hinterleitner TA. 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.
- Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004. 49. 10: 26-29.
- Krause R, Krejs G, Wenisch C, Reisinger E. Elevated fecal Candida counts in patients with antibiotic-associated diarrhea. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003. 10(1): 167-8.
- Larson HE, Prise AB, Honour P et al. Pseudomembranous colitis: present of clostridial toxin. *Lancet*. 1977; 1: 1312-1314.
- Schwartz et al. Severe clinical outcome is uncommon in Clostridium difficile infection in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 28.
- Johnson S et al. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis*. 2007. Mar 15. 44(6): 846-8. Epub 2007 Feb 2.
- Малов В.А. Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника. *Врач*. 2000. 10: 16-19.
- Friedman ND, Pollard J, Stupart D, Knight DR, Khajehnoori M, Davey EK, Parry L, Riley TV. Prevalence of Clostridium difficile colonization among healthcare workers. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 459. Page 2 of 5 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/459>.
- Ковалева Е.П., Семина Н.А., Семененко Т.А., Галкин В.В. Справочник госпитального эпидемиолога. М.: Хризостом, 1999. 136-139.
- Edward O'Rourke, Harvard University - Harvard Medical School. *Hospital epidemiology*. 2014.
- Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004. 171: 51-8.
- Barakat M, El-Kady Z, Mostafa M, Ibrahim N, Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Profiles. *JPGN*. 52, 1, January 2011.
- Ковалева Е.П., Семина Н.А., Семененко Т.А., Галкин В.В. Справочник госпитального эпидемиолога. М.: Хризостом, 1999. 136-139.
- Hsu J, Abad C, Dinh M, Safdar Nasia. Prevention of Endemic Healthcare-Associated Clostridium difficile Infection: Reviewing the Evidence. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2327-2339. doi: 10.1038/ajg.2010.254; published online 6 July 2010.

Полный список литературы
вы можете запросить в редакции.