

Подходы к ведению пациентов хирургического профиля с антибиотик-ассоциированной диареей легкого течения

Д.В. Егоров, <https://orcid.org/0000-0002-3247-0600>, d.egorov@mail.ru

Ю.А. Лазарева, <https://orcid.org/0009-0000-6386-5739>, petrovaju@bk.ru

П.В. Селивёрстов[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

В работе освещены вопросы антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) легкой степени тяжести при лечении пациентов хирургического профиля, ее эпидемиология, этиология, особенности клинической картины и подходы к терапии. К легкому течению ААД относится диарея без признаков интоксикации, лейкоцитоза и лихорадки. Расстройство стула у пациентов, находящихся в условиях хирургического стационара и получающих антибиотики, является актуальной медицинской проблемой, поскольку эта патология продлевает время госпитализации, увеличивает экономические издержки, снижает качество жизни и даже может быть причиной летального исхода пациента. По данным разных авторов, ААД развивается у 40% лиц, получающих антибактериальную терапию. Подробно рассмотрен клинический пример ведения пациента с ААД и травмой опорно-двигательного аппарата. Отмена антибиотиков не является методом решения данной проблемы, поскольку тяжесть повреждений пациента требует дальнейшего оперативного лечения и профилактики гнойно-септических осложнений. Ключевым пунктом в лечении ААД легкой степени тяжести будет являться назначение пробиотических препаратов, оказывающих действие на патогенетические звенья ААД. Пробиотики – это микроорганизмы, известные с древнейших времен и целенаправленно применяемые с целью оздоровления и долголетия. Одним из первых пробиотических препаратов, примененных до эры открытия антибиотиков, можно считать мечниковскую простоквашу с уникальными лечебными свойствами. Назначение пробиотической терапии с первого дня приема антибиотиков, до получения результатов лабораторного обследования, позволяет существенно снизить распространенность клинической манифестации как клостридиальной диареи, так и идиопатической ААД.

Ключевые слова: колит, толстая кишка, диарея, пробиотики, синбиотики, лактазная недостаточность

Для цитирования: Егоров ДВ, Лазарева ЮА, Селивёрстов ПВ. Подходы к ведению пациентов хирургического профиля с антибиотик-ассоциированной диареей легкого течения. *Медицинский совет*. 2023;17(18):128–133. <https://doi.org/10.21518/ms2023-385>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the management of surgical patients with antibiotic-associated mild diarrhea

Denis V. Egorov, <https://orcid.org/0000-0002-3247-0600>, d.egorov@mail.ru

Yulia A. Lazareva, <https://orcid.org/0009-0000-6386-5739>, petrovaju@bk.ru

Pavel V. Seliverstov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The paper highlights the issues of antibiotic-associated diarrhea (AAD) of mild severity in the treatment of surgical patients, its epidemiology, etiology, features of the clinical picture and approaches to therapy. The mild course of AAD includes diarrhea without signs of intoxication, leukocytosis and fever. Stool disorder in patients receiving antibiotics who are in a surgical hospital is an urgent medical problem, since this pathology prolongs the time of hospitalization, increases economic costs, reduces the quality of life and can even be the cause of the patient's death. According to various authors, AAD develops in 40% of people receiving antibacterial therapy. A clinical example of the management of a patient with AAD and injury of the musculoskeletal system is considered in detail. The abolition of antibiotics is not a method of solving this problem, since the severity of the patient's injuries requires further surgical treatment and prevention of purulent-septic complications. The key point in the treatment of mild AAD will be the appointment of probiotic drugs, which have an effect on the pathogenetic links of AAD. Probiotics are microorganisms that have been known since ancient times and are purposefully used for health improvement and longevity. One of the first probiotic drugs used before the era of the discovery of antibiotics can be considered Mechnikov curdled milk with unique medicinal properties. Prescribing probiotic therapy from the first day of taking antibiotics, without waiting for the results of laboratory examination, will significantly reduce the prevalence of clinical manifestations of both clostridial diarrhea and idiopathic AAD.

Keywords: colitis, colon, diarrhea, probiotics, synbiotics, lactase deficiency

For citation: Egorov DV, Lazareva YuA, Seliverstov PV. Approaches to the management of surgical patients with antibiotic-associated mild diarrhea. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-385>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики как фармакологическая группа появилась в медицинской практике относительно недавно. В этом году исполнится 95 лет со дня открытия Александром Флемингом в 1928 г. пенициллина. Несколько позже, во время Великой Отечественной войны, в 1942 г. отечественными учеными-микробиологами под руководством Зинаиды Виссарионовны Ермольевой был получен первый советский отечественный препарат пенициллина Крустозин и налажено его промышленное производство. После этих событий и по настоящее время практикующие врачи практически всех специальностей используют антибактериальные препараты в повседневной лечебной работе [1].

Однако, как это часто бывает, помимо бесспорной пользы для человечества и высокой эффективности в плане борьбы с патогенными микроорганизмами, антибиотики привнесли в медицинскую практику нежелательные эффекты их применения – нарушение качественного и количественного состава симбиотной микрофлоры человека, последствием чего явилась антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) и ее более грозное осложнение – псевдомембранозный колит [1].

Интересным фактом является первое описание Дж. Финнеем фибринозных дифтеритических мембран на аутопсии в кишечнике, относящееся к 1893 г., что за 35 лет до открытия А. Флеминга послужило основанием для введения в медицинскую практику термина псевдомембранозного колита и его патологоанатомического описания. Фактором развития вышеописанных изменений в кишечнике могли быть тяжелые дисбиотические явления, вероятно, развившиеся на фоне выраженного иммунодефицита, инфекционных процессов и тяжелых соматических заболеваний, в то время не поддававшихся лечению [2].

Успехи во всех областях медицины, в том числе в широком перечне современных хирургических специальностей, а также анестезиологии и реаниматологии, позволили спасать пациентов с тяжелыми травмами, до последнего времени считавшимися несовместимыми с жизнью. Преодоление острого периода травматической болезни, когда жизнь травмированного пациента спасена, приводит нас к следующим этапам оказания медицинской помощи в длительном периоде его восстановления и реабилитации – периоду инфекционных осложнений на фоне предшествующей длительной антибактериальной терапии [3].

ААД является относительно доброкачественным состоянием, возникающим на фоне или в течение 2 мес. после окончания антибиотикотерапии, и одной из основных причин внутрибольничных вспышек диареи и колита. ААД, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), характеризуется учащением стула (более 3 раз в сутки), сопровождающимся

увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи и крови. По данным различных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибактериальную терапию [4].

В отношении возникновения диареи на конкретные антибактериальные препараты в научной литературе приводятся следующие данные: у пациентов, принимавших ампициллин, диарея возникает в 5–10% случаев, на амоксициллин с клавулановой кислотой – в 10–25%, на цефиксим – в 15–20% и на цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин – в 2–5%. Способ введения антибиотика существенного значения не имел [4, 5].

Несмотря на наличие общего этиологического фактора – приема антибактериальных средств, непосредственные причины и механизмы развития ААД могут быть различны. В литературе можно встретить разные варианты классификаций ААД, основанных на этиологии и патогенезе ААД. Наибольшее применение получило деление ААД на инфекционную и неинфекционную (идиопатическую) [6, 7]. Классификация ААД приведена в *таблице* [1–11].

Наиболее тяжелое течение характерно для диареи, причиной развития которой является токсинпродуцирующий штамм *Clostridium difficile* в связи с его резистентностью к большинству антибиотиков и отсутствием конкуренции с нормальной микрофлорой за источники питания. Она является причиной инфекционной ААД в 10–20% случаев [7].

C. difficile – это грамположительная споровая и токсинообразующая бактерия [1], которая была впервые идентифицирована в 1977 г. и с тех пор признана наиболее частой причиной ААД и псевдомембранозного колита во всем мире [3]. Фактором воздействия на желудочно-кишечный тракт человека является продукция токсинов. *C. difficile* продуцирует токсины А (энтеротоксин с молекулярной массой 308 кД) и В (цитотоксин с молекулярной массой 269 кД), а также белок, угнетающий перистальтику кишечника [8]. Точкой приложения патогенетического воздействия токсина А являются клетки эпителия толстой и тонкой кишки, повреждение которых обуславливает развитие диареи. В то же время токсины группы В повреждают мембраны клеток, вызывая их гибель и оказывая системное повреждающее воздействие, в основном нарушая метаболизм и оказывая воздействие на центральную нервную систему [7]. Цитотоксическая активность в отношении колоноцитов человека у токсина В в 10–1000 раз выше, чем у токсина А [5], и вызывает летальный исход. В связи с тем что эпителиальные клетки кишечника не содержат рецепторов к токсину В, он может действовать только после повреждения эпителиальных клеток кишечника токсином А или других агентов. Оба

● **Таблица.** Классификация антибиотик-ассоциированной диареи
 ● **Table.** Classification of antibiotic-associated diarrhoea

Параметр	Идиопатическая	Инфекционная
Код МКБ-10	K52.9	A04.7
Частота встречаемости, %	80	20
Возбудитель	Не удается выявить конкретный возбудитель [8]	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Staphylococcus aureus</i> , энтерококки и <i>Clostridium difficile</i> (10–20%) [1, 9]
Риски возникновения	<ul style="list-style-type: none"> • возраст до 5 и старше 65 лет; • тяжелые соматические заболевания в анамнезе; • хронические заболевания пищеварительной системы; • несоблюдение режима приема антибиотиков • высокие дозы препаратов [4, 5] 	<ul style="list-style-type: none"> • пожилой возраст; • перенесенная ранее ААД; • длительное пребывание в стационаре; • пребывание в палате интенсивной терапии; • пребывание в одной палате с пациентом, страдающим ААД; • иммуносупрессия (прием цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, а также врожденный иммунодефицит); • применение назогастрального зонда; • недавно перенесенное хирургическое вмешательство [4, 5]
Патогенез	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение состава кишечной микробиоты; • стимулирующее действие АБ на моторику кишечника (клавулановая кислота) [1–3, 8]; • стимуляция, выделение мотилина (макролиды) [1, 8]; • воздействие на мотилиновые рецепторы (эритромицин) [2, 3]; • неполное всасывание АБ из просвета кишки (цефиксим) и развитие гиперсомолярной диареи [1–3]; • чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки, и стимулирование секреции хлоридов и воды [1, 8] 	<ul style="list-style-type: none"> • резкое снижение количества нетоксигенных клостридий, размножение <i>C. difficile</i> и переход их в токсинообразующие формы (токсины А и В) [3, 7, 10, 11]
Клиническое течение	<p>ААД протекает легче, чем инфекционная, не имеет осложнений, обычно не несет угрозу жизни [2, 7]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • связь с приемом лекарственного вещества; • диарея продолжается от 1 до 3 суток; • нет проявлений интоксикации, лихорадки; • нет лейкоцитоза, ускорения СОЭ; • нет гематохезий; • нет макроскопических изменений слизистой кишки (при эндоскопическом исследовании) [3, 8] 	<p>Клиническая картина разнообразна: от легкой диареи до осложненного течения со смертельным исходом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • водянистая диарея с кровью; • лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$; • гипоальбуминемия $< 30 \text{ г/л}$; • болезненность при пальпации живота; • гипотензия; • лихорадка; • эндоскопическая картина псевдомембранозного колита представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемизированной слизистой, при попытках удаления пленок обнажаемая поверхность кровоточит

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ААД – антибиотик-ассоциированная диарея; АБ – антибиотик; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

токсина, действуя синергично, вызывают воспалительную реакцию в слизистой оболочке кишки посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов с секрецией экссудата, содержащего большое количество белка, нейтрофилов, моноцитов и слущенных энтероцитов. Кроме того, токсин А увеличивает проницаемость энтероцитов для других микроорганизмов (*Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia spp.*), что значительно облегчает микробную транслокацию [12].

В начале XX в., за 22 года до открытия пенициллина, болгарским студентом Стаменом Григоровым в 1905 г. была описана болгарская палочка (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*), являющаяся основой изготовления йогурта – молочнокислого продукта, известного еще скифам, фракийцам и древним булгарам, который, наверное, можно считать первым пробиотиком, использовавшимся людьми с древних времен.

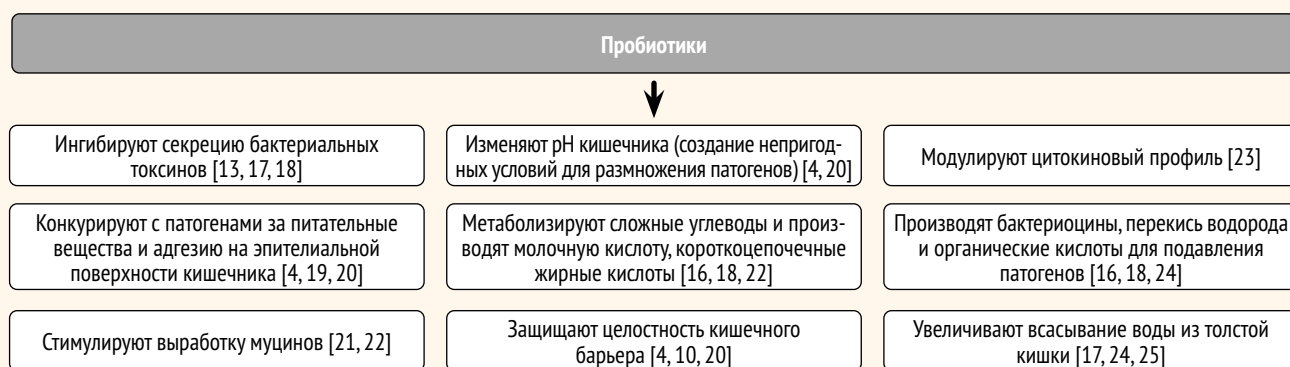
Открытие было замечено и обрело известность благодаря русскому и французскому ученому-микробиологу, лауреату Нобелевской премии Илье Ильичу Мечникову, который лично повторил исследования Григорова

и способствовал его распространению. Исследуя вопросы старения и изучив данные по 36 странам, Мечников установил, что самое большое количество столетников было в Болгарии – 4 на 1000 чел. Он связал это с употреблением в пищу болгарского йогурта, который снижает pH толстой кишки, подавляя рост протеолитических бактерий, производящих токсичные вещества, и таким образом приводит к отсрочке старения. В своих трудах И.И. Мечников широко пропагандировал пользу болгарского йогурта и сам до конца жизни регулярно употреблял кисломолочные продукты на основе болгарской палочки.

Исследователи и клиницисты всего мира продолжают изучать, открывать и использовать широкий спектр современных пробиотических препаратов при разнообразных заболеваниях. В последнее десятилетие в медицинской литературе было опубликовано более 5 тыс. статей на тему использования пробиотических препаратов. Отдельного внимания заслуживает опыт применения пробиотиков для профилактики и лечения ААД [3].

Собственно, сам термин «пробиотик» (лат. pro bio – «для жизни») был предложен в 1965 г. D.M. Lilly

- **Рисунок 1.** Механизмы действия пробиотиков [4, 10, 13, 16–25]
 ● **Figure 1.** Mechanisms of action of probiotics [4, 10, 13, 16–25]



и R.H. Stilwell в качестве альтернативы термину «антибиотики», означающему «против жизни». Современное определение пробиотиков дано ВОЗ в 2002 г: пробиотики – это живые микроорганизмы, преимущественно штаммы нормальной кишечной микрофлоры, которые при использовании в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [13].

Пробиотики, включающие живые бактерии и дрожжи, являются продуктом, который, как было показано в многочисленных исследованиях, применяется для профилактики и лечения многих заболеваний. Виды родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus* являются облигатной составляющей нормальной микрофлоры человека и, как считается, приносят пользу хозяину, улучшая микробный состав кишечника. В качестве пробиотиков могут использоваться микроорганизмы, которые обычно не живут в кишечнике, такие как *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* и другие бактерии, обычно используемые в качестве заквасок в молочнокислых продуктах. Пробиотики были предложены для профилактики и лечения ААД [5, 6, 12, 14–16]. Стоит отметить, что в ходе проведенных исследований пробиотики показали хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов, за исключением легких желудочно-кишечных расстройств [4].

Пробиотические штаммы наиболее эффективно действуют в составе синбиотиков, представляющих собой комбинацию пробиотика с пребиотком [17]. Пробиотики – это микроорганизмы с уникальными характеристиками, которые подавляют опасные кишечные бактерии с помощью нескольких механизмов (рис. 1) [4, 10, 13, 16–25].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 39 лет, находился на стационарном лечении в травматологическом отделении по поводу травмы нижних конечностей и костей таза. Плановая антибактериальная терапия с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений раневой болезни (меропенем 3000 мг/сут и ванкомицин 2000 мг/сут внутривенно капельно) была назначена с 1-го дня поступления в стационар. На 10-й день антибактериальной терапии у пациента появились жалобы на жидкий стул до 4 раз в день

без патологических примесей (слизь, кровь, гной). Форма стула – V и в основном VI типа по Бристольской шкале формы кала (рис. 2). Жалоб на боли в животе, метеоризм, вздутие живота, ложные позывы не предъявлял. В связи с нарушением формы и частоты стула консультирован гастроэнтерологом.

Пациент считает себя больным в течение последних 3 дней. Связывает появление проблем с кишечником (жидкий стул до 4 раз в день) с приемом лекарств. Учитывая основной диагноз, иммобилизацию конечностей, вынужденное положение тела, частые походы в туалет доставляют пациенту неудобство.

Из анамнеза: работает крановщиком, женат, 2 детей. Вредные привычки: курит, злоупотребление алкоголем отрицает. Эпидемиологический и инфекционный анамнез: без особенностей. Наследственный анамнез: без особенностей. Аллергологический анамнез: непереносимости лекарственных средств не отмечает. Хронические заболевания: лактазная недостаточность, подтвержденная генетическим исследованием (C/C-генотип *MCM6*-гена маркера (C(-13910) T)).

- **Рисунок 2.** Бристольская шкала кала [8]
 ● **Figure 2.** Bristol Stool Form Scale (BSFS) [8]

	Тип I. Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип II. В форме колбаски, комковатый
	Тип III. В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип IV. В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип V. Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип VI. Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип VII. Водянистый, без твердых частиц

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Положение, вынужденное в постели. Температура тела 36,9 °С. Масса тела 60 кг, рост 178 см. Индекс массы тела – 18,9 кг/м², нормального питания. Кожные покровы чистые, физиологического цвета и влажности. Тургор сохранен. Видимые слизистые влажные, розовые. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, 72 удара в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, густо обложен белым налетом по всей поверхности. Живот мягкий, симметричный, безболезненный, при глубокой пальпации слепая кишка урчит. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена.

Диагноз – антибиотик-ассоциированная диарея легкой степени тяжести. Сопутствующий – лактазная недостаточность, С/С-генотип.

Пациенту назначено обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, копрограмма, анализ кала на токсины *C. difficile* А и В, посев кала на острые кишечные инфекции (ОКИ).

В результате обследования по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, в остальном – без патологии. В копрограмме минимальные признаки креатореи, единичные лейкоциты и детрит. Результаты иммуноферментного анализа кала на токсины *C. difficile* А и В отрицательные. Посев кала на ОКИ: возбудители не выявлены.

В соответствии с рекомендациями по лечению ААД при легкой степени тяжести диареи отмена антибиотиков является первым этапом ее лечения [3]. Учитывая продолжающиеся оперативные вмешательства и высокий риск развития гнойно-септических осложнений, отмена антибиотиков в нашем случае не представляется возможной. Следующим этапом в лечении ААД является назначение пробиотической терапии. Учитывая наличие у пациента подтвержденной лактазной недостаточности, использование доказавшего свою эффективность пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*,

противопоказано. В связи с указанными обстоятельствами нами был назначен пробиотический препарат на основе *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* по 1 капсуле во время ужина. На 4-е сутки лечения отмечается положительная динамика в виде изменения формы стула до IV типа по Бристольской шкале и частоты стула до 2 раз в день. Рекомендовано продолжение приема пробиотика в прежней дозировке на протяжении всего срока пребывания в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ААД у пациентов хирургического профиля, находящихся в условиях стационарного лечения, является актуальной медицинской проблемой, поскольку, по данным разных авторов, встречается у 40% пациентов, получающих антибиотики. Отмена антибиотиков не является методом решения данной проблемы [3]. Развитие ААД можно предотвратить своевременным назначением пробиотиков, что было доказано в ряде рандомизированных контролируемых испытаний. Опубликованные результаты комплексных метаанализов, показывают что пробиотики значительно снижают риск заболеваемости ААД [3].

Ключевым пунктом в лечении ААД легкой степени тяжести будет являться назначение пробиотических препаратов, оказывающих действие на патогенетические звенья ААД. Особенно это справедливо в отношении пациентов, нуждающихся в антибиотикотерапии и имеющих хотя бы один фактор риска развития ААД (таблица). Этим категориям пациентов необходимо дополнительно назначать пробиотические или пребиотические препараты с первого дня приема антибиотиков, не дожидаясь подтверждения диагноза, что позволит существенно снизить распространенность клинической манифестации как клостридиальной диареи, так и идиопатической ААД [3, 4].



Поступила / Received 23.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 21.08.2023

Список литературы / References

- Шаповалова ММ, Будневский АВ, Кравченко АЯ, Дробышева ЕС, Овсянников ЕС. Патогенез, современные аспекты профилактики и терапии антибиотик-ассоциированной диареи. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(6):424–429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429>. Shapovalova MM, Budnevsky AV, Kravchenko AY, Drobysheva ES, Ovsyannikov ES. Antibiotic-Associated Diarrhea: Pathogenesis, Actual Aspects of Prevention and Treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(6):424–429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429>.
- Косюра СД, Ильченко ЛЮ, Пожарицкая ЕИ, Мерзликина НН. Антибиотик-ассоциированная диарея. *Лечебное дело*. 2015;(1):131–134. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_131.pdf. Kosyura SD, Ilchenko LY, Pozharitskaya EI, Merzlikina NN. Antibiotic-associated diarrhea. *Lechebnoe Delo*. 2015;(1):131–134. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_131.pdf.
- Шляпников СА, Насер НР, Батыршин ИМ, Бородин МА, Склизов ДС, Остроумова ЮС, Рязанова ЕП. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):138–143. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>. Shlyapnikov SA, Naser NR, Batyrshin IM, Borodina MA, Sklizov DS, Ostroumova YuS, Ryzanova EP. The Antibiotic-associated colitis is a new problem in surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):138–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>.
- Al Sharaby A, Abugouk TM, Ahmed W, Ahmed S, Elshaikh AO. Do Probiotics Prevent Clostridium difficile-Associated Diarrhea? *Cureus*. 2022;14(8):e27624. <https://doi.org/10.7759/cureus.27624>.
- Крюков ЕВ, Попова ТН, ПаринОВ ОВ, Мешков ВВ. Антибиотикоассоциированные состояния в практике врача-гастроэнтеролога многопрофильного лечебного учреждения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(6):79–84. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00008>. Kryukov EV, Popova TN, Parinov OV, Meshkov VV. Antibiotic-associated states in the clinical practice of a gastroenterologist in a multifunctional medical centre. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(6):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00008>.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>.
- Фомин ЮА, Пахомова ИГ. Антибиотик-ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. *РМЖ*. 2012;(15):754–757. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Antibiotikassotsirovannye_sostoyaniya_v_meditsinskoy_praktike_aktualnosty_problemy_putiresheniya/. Fominykh YuA, Pakhomova IG. Antibiotic-associated conditions in medical practice: relevance of the problem, solutions. *RMJ*. 2012;(15):754–757.

- (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Antibiotikassociirovannye_sostoyaniya_v_meditsinskoj_praktike_aktualnosty_problemy_putiresheniya/.
8. Осипенко МФ, Бикбулатова ЕА. Осложнения антибиотикотерапии и их коррекция. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(6):29–33. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/ce9/ce9f5b49c7f3e3d9d3294e1e810dba62.pdf>.
 9. Osipenko MF, Bikbulatova EA. Complications of antibiotic therapy and their correction. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(6):29–33. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/ce9/ce9f5b49c7f3e3d9d3294e1e810dba62.pdf>.
 9. Захаренко СМ. Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):497–503. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503>. Zakharenko SM. Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):497–503. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503>.
 10. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(1):11–21. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>.
 11. Успенский ЮП, Барышникова НВ. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит*. 2021;(20):35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>. Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. *Medical Alphabet*. 2021;(20):35–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>.
 12. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Место пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):127–131. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015875127-131>. Plotnikova EYu, Zakharova IuV. Place of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):127–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015875127-131>.
 13. Евдокимова АГ, Жуколенко ЛВ, Иванова ТБ, Стрюк РИ. Коррекция микрофлоры кишечника синбиотиком Максилак. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(6):62–69. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/906>. Evdokimova AG, Zhukolenko LV, Ivanova TB, Stryuk RI. Correction of intestinal microflora synbiotic Maxilac. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):62–69. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/906>.
 14. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27–37. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S98280>.
 15. Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and *Clostridium difficile*. *Nutrients*. 2018;10(5):539. <https://doi.org/10.3390/nu10050539>.
 16. Zhu LB, Zhang YC, Huang HH, Lin J. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(5):84–92. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i5.84>.
 17. Rodriguez H, Miller JE. Do prophylactic probiotics prevent the incidence of *Clostridium difficile* colitis infection in hospitalized patients? *J Okla State Med Assoc*. 2019;112(1):18–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677267/>.
 18. Zavisic G, Petricevic S, Radulovic Z, Begovic J, Golic N, Topisirovic L, Strahinic I. Probiotic features of two oral *Lactobacillus* isolates. *Braz J Microbiol*. 2012;43(1):418–428. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220120001000050>.
 19. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000;130(Suppl. 2):396S–402S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.396S>.
 20. Zhang L, Zeng X, Guo D, Zou Y, Gan H, Huang X. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):562. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03257-3>.
 21. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1450. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081450>.
 22. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl. 2):S108–121. <https://doi.org/10.1093/cid/civ177>.
 23. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(Suppl. 2):444S–450S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>.
 24. Yun B, Oh S, Griffiths MW. *Lactobacillus acidophilus* modulates the virulence of *Clostridium difficile*. *J Dairy Sci*. 2014;97(8):4745–4758. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-7921>.
 25. Zhang W, Zhu B, Xu J, Liu Y, Qiu E, Li Z, Li Z, He Y, Zhou H, Bai Y, Zhi F. *Bacteroides fragilis* Protects Against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Front Immunol*. 2018;9:1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01040>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Егоров
 Написание текста – Ю.А. Лазарева
 Сбор и обработка материала – Ю.А. Лазарева
 Анализ материала – Д.В. Егоров
 Редактирование – П.В. Селивёрстов
 Утверждение окончательного варианта статьи – П.В. Селивёрстов

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis V. Egorov
 Text development – Yulia A. Lazareva
 Collection and processing of material – Yulia A. Lazareva
 Material analysis – Denis V. Egorov
 Editing – Pavel V. Seliverstov
 Approval of the final version of the article – Pavel V. Seliverstov

Информация об авторах:

Егоров Денис Владимирович, к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; d.egorov@mail.ru
Лазарева Юлия Анатольевна, преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; petrovaju@bk.ru
Селивёрстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Information about the authors:

Denis V. Egorov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; d.egorov@mail.ru
Yulia A. Lazareva, Lecturer of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; petrovaju@bk.ru
Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru