

Современные возможности профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи

С. Г. Горбунов^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области» (ул. Коминтерна, д. 24а, г. Мытищи, 141009, Россия)

Резюме

В обзоре литературы представлены последние данные о методах профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи, основной причиной которой является *Clostridioides difficile*. Показана эффективность этиотропного лечения, пробиотиков, биологической и иммунотерапии. Особая роль от-

ведена возможностям такого современного способа лечения, как трансплантация фекальной микробиоты. Большое внимание уделено диетотерапии антибиотик-ассоциированной диареи, а также перечислены варианты хирургической помощи при неэффективности консервативных методов.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridioides difficile*, диетотерапия, пробиотики, биологическая терапия, иммунотерапия, трансплантация фекальной микробиоты, хирургическое лечение

Для цитирования: Горбунов С. Г. Современные возможности профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(4):67–76. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-4-67-76

Сведения об авторе / Information about the author

✉ Горбунов Сергей Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий кафедрой детских инфекционных заболеваний, главный научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», e-mail: gsgsg70@mail.ru, Scopus Author ID: 57193925691, <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Sergey G. Gorbunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Children's Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Principal Researcher, Research Clinical Institute of Childhood, e-mail: gsgsg70@mail.ru, Scopus Author ID: 57193925691, <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Funding

No external funding was attracted.

Current approaches to the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea

Sergey G. Gorbunov^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education (2/1, bldg. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood (24A, bldg. 1, Kominterna str., Mytishchi, 141009, Russia)

Abstract

This literature review presents the latest data on methods for prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile*. The effectiveness of etiotropic therapies and probiotics, as well as biological and immunotherapeutic approaches, is shown. The potential of fecal microbio-

ta transplantation as a modern treatment strategy is also discussed. Special attention is given to the dietary management of antibiotic-associated diarrhea. Additionally, various surgical options are outlined for cases where conservative methods prove ineffective.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile*, dietary management, probiotics, biological therapy, immunotherapy, fecal microbiota transplantation, surgical treatment

For citation: Gorbunov S. G. Current approaches to the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(4):67–76. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-4-67-76

Актуальность

Антибиотики являются основными лекарственными препаратами для лечения инфекций бактериальной этиологии. Открытие этой группы препаратов А. Флемингом в 1929 году было несомненным прорывом в медицине и позволило, по мнению экспертов ВОЗ, существенно повлиять на продолжительность жизни человека в XX веке. В связи с широким внедрением в клиническую практику рациональная антибактериальная терапия стала одной из приоритетных задач для мировой и отечественной медицины. Растущая антибиотикорезистентность, более высокая скорость появления новых микробных патогенов в сравнении со скоростью синтеза новых молекул с антимикробной активностью, развитие в ряде случаев побочных эффектов антибактериальных препаратов диктуют необходимость, с одной стороны, строгого соблюдения показаний к назначению антибактериальных средств с определенной клиническими рекомендациями продолжительностью и курсовой дозой, а с другой — учета и минимизации рисков, ассоциированных с применением антибиотиков [1]. Однако применение антибиотиков, как и большинства лекарственных препаратов, может сопровождаться рядом нежелательных реакций. Антибиотики способны вызвать гибель не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры в естественных биотопах, в том числе и в кишечнике [2].

В связи с этим лечение антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) основано не только на применении этиотропных средств, что вполне логично, но и долж-

но исходить из патогенетических механизмов развития заболевания. Ведущим фактором при этом является развитие дисбиоза на фоне применения различных антибиотиков (чаще всего линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и пр.), что ведет к снижению выработки полиненасыщенных летучих короткоцепочечных жирных кислот, накоплению избытка деконъюгированных желчных кислот, стимулирующих секрецию воды и электролитов в просвет кишечника (секреторная диарея). Некоторые антибактериальные препараты обладают прокинетическим эффектом в отношении ЖКТ (гиперкинетическая диарея). Цефалоспорины III поколения могут не полностью всасываться в кишечнике, образовывать комплексы с кальцием, что приводит к билиарной недостаточности и усилению перистальтики (гиперосмолярная диарея) [3]. Колонизирующая кишечник *C. difficile* за счет токсинообразования повреждает эпителий слизистой оболочки преимущественно толстой кишки с активацией в ней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ) и выбросом их в системный кровоток [4].

Исходя из многообразия и сложности патогенетических механизмов развития диареи, связанной с применением антибиотиков, существует несколько терапевтических подходов. При развитии идиопатической ААД, обусловленной в основном прямым воздействием антибактериальных препаратов на слизистую оболочку кишечника и протекающей клинически, как правило, нетяжело, во многих случаях стул нормализуется самостоятельно после отмены антибиотиков [5]. Если же заболевание развивается

за счет колонизации ЖКТ токсигенными штаммами *C. difficile*, что ведет, чаще всего, к тяжелой диарее, то необходимо комплексное лечение, включающее в себя как использование средств этиотропной терапии, так и патогенетически обоснованные методы, а также применение симптоматических средств, диетотерапии, по показаниям проводится хирургическое вмешательство [6, 7].

Исходя из перечисленных выше данных, **целью** настоящего обзора явилась систематизация и анализ современных литературных данных о различных (консервативных и инвазивных) методах лечения, а также профилактики ААД, ведущим этиологическим фактором которой является *C. difficile*.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск и анализ научных публикаций в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar, а также в базе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) за 1993–2022 гг. Критерии включения публикаций в работу — оригинальные исследования, обзоры и метаанализы, непосредственно посвященные рассматриваемой проблеме лечения и профилактики ААД.

Результаты исследования

Диетотерапия при ААД, обусловленной *C. difficile* (CDI), является важнейшей составляющей лечения пациентов, позволяющей модифицировать течение и исход заболевания. Восполнение дефицита энергии, пластического материала, микронутриентов, развивающихся вследствие их повышенной потребности и самостоятельного ограничения в питании, а также снижение токсической реакции (детоксикация питанием) и коррекция изменений микробиоты кишечника являются задачами лечебного питания при этой инфекции. Необходимо использовать диету с механическим и химическим щажением во всех приемах пищи, соблюдать режим дробного питания (6–8 приемов) небольшими порциями, рекомендовать уменьшить суточное потребление поваренной соли. Рацион питания при CDI не должен способствовать снижению моторики ЖКТ, необходимо содержание в нем антиоксидантов, железа, цинка, меди, магния, пищевых волокон и витаминов, а также продуктов, обладающих свойствами пребиотика для роста нормальной микробиоты кишечника [5, 8].

При CDI следует исключить продукты, вызывающие брожение и гниение в кишечнике (жареное мясо, газированные напитки, животный белок и жир, хлебобулочные изделия, бобовые, необработанные термически овощи и фрукты), стимуляторы желчеотделения (жирные продукты, отруби, овощные соки, сырые овощи и фрукты), стимуляторы секреции желудка (крепкие наваристые супы, сало, жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай и кофе) [8]. Необходимо ограни-

чить употребление продуктов, содержащих L-глицин, который является ко-фактором образования вегетативных форм *C. difficile* (тыква, фенхель, бананы, молочные продукты, яйца, сырые мясные продукты). Для восполнения дефицита энергии, макро- и микроэлементов, витаминов, коррекции дисбиоза кишечника, а также с целью детоксикации целесообразно использование продуктов лечебного питания [9]. При тяжелой форме заболевания в комплекс лечебных мероприятий включают регидратационную терапию, парентеральное питание с дальнейшим переводом на энтеральное питание [10, 11].

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия при ААД преследует две основные цели: купирование воспалительного процесса в кишечнике и его санацию от спор *C. difficile*. Основными препаратами для этого на сегодня являются ванкомицин и метронидазол. Несмотря на резкое увеличение в последнее десятилетие частоты и тяжести CDI, эти два антибиотика остаются препаратами выбора практически у всех больных с данным заболеванием [12, 13]. До 1980-х годов, когда псевдомембранозный колит (ПМК) встречался не так часто, считалось, что метронидазол и ванкомицин обладают равной эффективностью и переносимостью. Результаты более поздних исследований свидетельствуют об одинаковой эффективности указанных препаратов для лечения легких форм ААД (90 и 98 % клинического ответа соответственно) [12].

В настоящее время метронидазол остается препаратом 1-й линии в лечении нетяжелой CDI из-за низкой стоимости. Кроме того, он способствует профилактике распространения ванкомицин-резистентных штаммов. С другой стороны, при тяжелой форме CDI, особенно в случае развития ПМК, излечение наступает у 76 % больных при назначении метронидазола по сравнению с 97 % при использовании ванкомицина, который, по результатам недавно проведенных проспективных контролируемых исследований, может быть рекомендован в качестве препарата 1-й линии, поскольку значительно уменьшает симптомы заболевания и обладает меньшим риском неудачи в терапии пациентов с тяжелой формой ПМК [14]. Альтернативными антибактериальными препаратами, которые можно применять при лечении CDI, являются рифаксимин, фидаксомицин, бацитрацин, тейкопланин, тигециклин, нитазоксанид. При этом, как правило, отменяют те антибиотики, которые явились причиной развития заболевания, а назначаемые этиотропные средства в отношении *C. difficile* вводят перорально, что способствует максимальной деконтаминации ЖКТ от этого микроорганизма и его спор, уменьшает риск рецидивов этой инфекции.

Рифаксимин обладает широким спектром противомикробной активности, включающим воздействие на большинство грамотрицательных и грам-

положительных, аэробных и анаэробных бактерий, что при специфическом лечении CDI ограничивает его применение [12]. Однако к несомненным достоинствам рифаксимины следует отнести тот факт, что он практически не всасывается из ЖКТ, действуя лишь в очаге инфекции. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях показано статистически недостоверное снижение частоты рецидивов CDI при использовании различных схем приема рифаксимины после стандартной антикловидриальной терапии [15]. Следует помнить, что у детей рифаксимин разрешен к применению с 12 лет.

Фидаксомицин — незарегистрированный пока в России, а в мире доступный с 2011 года, макроциклический бактерицидный антибиотик узкого спектра действия, направленный в первую очередь против грамположительных патогенов. Он обладает высокой эффективностью против *C. difficile*, не оказывая существенного влияния на нормальную флору толстой кишки. Фидаксомицин обладает эффективностью, сравнимой с ванкомицином, а в некоторых случаях превосходит ее в отношении снижения рецидивов CDI. Рецидив CDI после лечения первого эпизода фидаксомицином произошел у 15 % пациентов по сравнению с 25 % пациентов, получавших ванкомицин. Однако такого же снижения частоты рецидивов заболевания, вызванного гипервирулентным и высокорезистентным к антибактериальным препаратам штаммом BI/NAP/027, не наблюдалось [16, 17]. Фидаксомицин также связан с более низким процентом рецидивов CDI, чем ванкомицин (20 против 36 %) у пациентов, когда рецидив CDI наблюдался более чем через 4 недели после лечения предыдущего эпизода [18]. Препарат применяется исключительно у взрослых.

По результатам опубликованного метаанализа фидаксомицин может рассматриваться в качестве терапии 1-й линии при CDI [19]. Более того, Guery и соавт. в 2017 г. было показано, что постепенное лечение фидаксомицином в течение 25 суток достоверно лучше по сравнению с терапией ванкомицином на протяжении 10 дней и приводит в итоге к стойкому клиническому излечению через 30 дней после окончания курса. Частота рецидивов на 90-й день также была ниже в группе с фидаксомицином, чем в группе с ванкомицином (9 против 18 % соответственно). Это позволило в 2017 г. Американскому обществу инфекционных заболеваний (IDSA) и Американскому обществу эпидемиологии здравоохранения (SHEA) обновить свои рекомендации, указав, что ванкомицин и фидаксомицин являются основными этиотропными средствами лечения CDI [20].

В 2007 году Cochrane Collaboration был выполнен метаанализ, посвященный изучению антибиотикотерапии CDI у взрослых, и доказана большая эффективность тейкопланина по сравнению с ванкомицином и метронидазолом. В то же время только

в одном из включенных исследований проводился контроль с помощью плацебо. Небольшой размер выборки и методологические ошибки ограничивают возможность интерпретации сделанных авторами выводов [6].

Бацитрацин существенно реже используется для лечения ПМК из-за вариабельности и нестабильности фармакологического эффекта в отношении *C. difficile*, возможного токсического воздействия на почки, поэтому предпочтение отдают ванкомицину и метронидазолу [21]. Высокая стоимость препарата, частое развитие побочных реакций также ограничивают его применение.

Дисбиоз и пробиотики при ААД

Учитывая тот факт, что ведущая роль в развитии ААД, обусловленной *C. difficile*, принадлежит дисбиозу, то патогенетически обоснованным является применение пробиотиков для лечения и профилактики этого заболевания. Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, замещают функции нормальной аутофлоры ЖКТ. Доказано, что пробиотики обладают не только терапевтическим, но и профилактическим действием в отношении CDI. Трудность сравнительной оценки эффективности различных пробиотиков заключается в отсутствии в настоящее время фармакокинетических моделей для исследования у человека сложных биологических веществ, состоящих из компонентов с различной молекулярной массой и не поступающих в системный кровоток. Тем не менее, положительную рекомендацию для лечения и профилактики CDI на данный момент имеют такие пробиотические штаммы, как *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* SF68 и др. [12, 22].

Назначение указанных пробиотиков позволяет в 3 раза сократить частоту развития CDI с 27 до 9%, при этом клинические проявления диареи значительно менее выражены [5]. Достигается это за счет конкуренции пробиотических штаммов с *C. difficile* и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за пищевые субстраты в кишечнике, антиоксидантного действия, выработки ими бактериоцинов и цитокинов, снижающих уровень воспаления в стенке кишки, стимуляции фагоцитоза, синтеза IgA, активации Т-лимфоцитов, а также положительного влияния на обмен холестерина и ферментативную активность ЖКТ, увеличение продукции полиненасыщенных короткоцепочечных летучих жирных кислот [1, 2, 5]. Пробиотики можно применять как одновременно с назначением антибиотиков, так и после завершения курса антибактериальной терапии длительно до 3 месяцев для профилактики рецидивов CDI [23].

Для профилактики рецидивов CDI взрослым пациентам с высоким риском их развития рекомендуется применение безлтоксумаба — человеческого моноклонального антитела, связывающего токсин В и препятствующего его адгезии к колоноцитам. Препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США в 2016 году. Регистрационное исследование, в котором приняли участие более 2500 пациентов, показало, что безлтоксумаб в сочетании со стандартной пероральной антибактериальной терапией приводил к значительно более низкой частоте рецидивов CDI, чем только пероральная антибактериальная терапия (17 против 28 %). В то же время у актоксумаба (моноклонального антитела, связывающегося с токсином *A. C. difficile*) не было выявлено аналогичного эффекта. Период полувыведения безлтоксумаба составляет 19 дней, что обеспечивает профилактику реактивации *C. difficile* после завершения курса антибактериальной терапии, в том числе в отношении гипerviрулентного штамма BI/NAP/027. Применение препарата ограничено его высокой стоимостью и потенциальными побочными эффектами (частой декомпенсацией острой сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо — 12,7 против 4,8 % соответственно) [24].

Бессимптомные носители *C. difficile* имеют высокие концентрации антител, направленных против токсинов А и В, следовательно, эти антитела имеют большое значение для развития иммунитета против CDI [25]. Установлено, что естественно вырабатываемые антитела к токсинам *C. difficile* у инфицированных пациентов препятствуют развитию диареи [26]. Основываясь на этих знаниях, проводятся исследования по внутривенному введению иммуноглобулинов, которые могут быть полезны как для лечения, так и для профилактики рецидивов CDI. Успешная иммунотерапия была бы интересным способом борьбы с этим заболеванием, поскольку, в отличие от этиотропных средств, она не нарушала бы бактериальную флору организма хозяина [27].

С точки зрения лечения и профилактики CDI представляет интерес препарат толевамер. Это токсинсвязывающий полимер, который не имеет прямого антимикробного действия, поэтому считается, что он не наносит вред кишечной микрофлоре и способен восстанавливать колонизационную резистентность. В соответствии с этой теорией рецидивирование инфекции у пациентов, получающих толевамер, было отмечено гораздо реже (3 %), чем у получающих ванкомицин и метронидазол (23 и 27 % соответственно). Однако хороший результат толевамера отчасти объясняется высоким процентом выбывших из исследования в этой группе (50 по сравнению с 25 и 29 % относительно тех, кто принимал ванкомицин и метронидазол). Поскольку толевамер не достиг своей первичной конечной точки в этом исследовании, его разработка была прекращена в 2008 г. [12]. Тем не ме-

нее этот факт ограничивает необходимость лечения ААД путем дополнительного назначения антибиотиков и стимулирует поиск новых эффективных альтернативных неантибактериальных способов терапии и профилактики этого заболевания [28].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) может использоваться при тяжелой и фульминантной CDI, резистентной к антибактериальной терапии, особенно в случаях неблагоприятного прогноза хирургического лечения. ТФМ обеспечивает самый высокий уровень профилактики рецидивов CDI среди всех вариантов лечения, известных в настоящее время. Эта процедура известна уже более 1000 лет и была впервые описана врачом традиционной китайской медицины Гэ Хунгом, жившим в период правления династии Донглин (284–364 гг. до н. э.). Он применял суспензию человеческих фекалий перорально пациентам с тяжелой диареей или пищевым отравлением [4]. Выдающийся китайский врач XVI века Ли Шичжэнь в 1593 году описал применение разбавленных фекальных масс, называемых также «желтым» или «золотым супом», для лечения заболеваний ЖКТ. Этот метод долго оставался прерогативой только высокопоставленных мандаринов в Поднебесной империи. Однако после путешествия средневековых исследователей в Китай Кристиан Франц Пауллини выпустил в 1696 г. книгу, в которой впервые описал способ лечения диареи с помощью фекальной трансплантации. В Европе эта идея была впервые использована в ветеринарии итальянским анатомом Фабрициусом Аквапенденте в XVII веке [29].

Современная медицина впервые провела трансплантацию кала в 1958 году. Для этого применяли фекальную клизму в качестве терапии ПМК (в то время *C. difficile* не выявлялась рутинно), а первое сообщение о фекальной трансплантации у пациента с подтвержденной CDI было опубликовано в 1983 г. [4]. Впервые рандомизированное контролируемое испытание ТФМ при рецидивирующей CDI провели в 2013 г. [30]. При анализе 3 схем лечения (инфузия донорских фекалий с последующим сокращенным приемом ванкомицина и промыванием кишечника, стандартная схема приема ванкомицина и стандартная схема приема ванкомицина с промыванием кишечника) установлено, что у 81 % пациентов в 1-й группе наблюдалось уменьшение симптомов CDI по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп (31 и 23 % соответственно). Более того, не наблюдалось существенных различий в частоте нежелательных реакций между тремя исследуемыми группами, за исключением легкой диареи и спазмов в животе в группе ТФМ в день инфузии. После процедуры у пациентов наблюдалось увеличение бактериального разнообразия кала, аналогичное таковому у здоровых доноров [4].

100 %-ная эффективность была отмечена в исследовании с участием 27 пациентов, которым донорские фекалии вводились непосредственно в тонкий

и толстый кишечник. В другой работе фекалии вводили в организм реципиентов, заключив их в желатиновые капсулы. Согласно протоколу 27 пациентов получили по 24–34 капсулы, эффективность терапии также составила 100%. Трансплантация замороженных фекалий упростила процедуру. Образцы кала можно хранить при температуре -80°C и использовать в течение следующих 5–6 месяцев. Некоторые банки кала увеличивают срок хранения до 2 лет. Процедура ТФМ еще не стандартизирована. Донорский кал смешивают с физиологическим раствором, гомогенизируют и фильтруют, чтобы отделить твердые части и получить жидкий материал. Фекальный трансплантат может быть введен с помощью пероральных капсул, колоноскопии, удерживающей клизмы или дуоденальном зондировании. По-видимому, эффективность ТФМ выше после введения в нижние отделы ЖКТ по сравнению с введением в верхние его отделы [4].

Разработанные в 2015 году алгоритмы проведения ТФМ включают следующее: в случае тяжелого или фульминантного течения CDI, рефрактерного к терапии ванкомицином в комбинации с внутривенным введением метронидазола в течение 5 дней, пациенту показана ТФМ с использованием видеоколоноскопии. Если выявляются псевдомембраны, пероральный прием ванкомицина возобновляется в течение 24–48 часов после процедуры и последующие сеансы ТФМ выполняются с интервалом в 3–5 дней до полного исчезновения псевдомембран [31]. Использование данного алгоритма в комбинации с 14-дневным курсом ванкомицина позволило достичь излечения в 75% случаев при использовании одного курса ТФМ и в 100% случаев — при выполнении нескольких процедур ТФМ [32]. В рамках исследования при использовании ТФМ не описано серьезных нежелательных явлений. Кроме того, ТФМ способствует снижению частоты колэктомий и сепсиса и является мерой спасения пациентов в крайне тяжелом состоянии.

Залогом успешного проведения ТФМ является тщательный подбор и предварительное обследование донора. Возможна как ауто-, так и аллотрансплантация материала. Предпочтение отдается лицам, проживающим совместно с реципиентом, поскольку риск передачи новых инфекционных агентов в таком случае минимален. Кроме того, у матери или сибсов реципиента состав микробиоты ЖКТ, как правило, наиболее сходен с таковым у реципиента, а, значит, являются похожими и свойства адаптивной иммунной системы кишечника. Следовательно, фекалии от таких доноров будут обладать меньшей иммуногенностью для реципиента [30]. Для излечения CDI ТФМ необходимо проводить многократно, в сочетании с этиотропными препаратами (ванкомицином или фидаксомицином) до полного исчезновения псевдомембран. Процедура может безопасно выполняться через эндоскоп даже у пациентов с токсическим

мегаколоном с помощью инфуляции CO_2 и аккуратного введения аппарата за селезеночный изгиб толстой кишки. Финальный сеанс ТФМ необходимо выполнить после исчезновения псевдомембран. Однако ТФМ возможна при наличии банка замороженных образцов фекальной микробиоты.

В связи с тем, что ТФМ является перспективным методом лечения и профилактики ААД, было разработано несколько крупных «банков фекалий», в частности в Нидерландах, где такие процедуры организованы на национальном уровне Нидерландским банком донорских фекалий при Медицинском центре Лейденского университета. С 2016 г. туда поступило более 120 обращений о проведении ТФМ у пациентов с рецидивирующей CDI. Каждое обращение обсуждается группой экспертов, в состав которой входят медицинские микробиологи, гастроэнтерологи и инфекционисты. Из всех поступивших обращений только 80% соответствовали критерию рецидива CDI и были пролечены. Вероятность успеха была более 90%, что связано со строгими критериями включения [4]. Однако следует подчеркнуть, что применение ТФМ пока недоступно в большинстве лечебных учреждений. В последнее время проводятся также исследования, которые предполагают профилактику CDI с помощью вакцинации [33].

Пациентов с тяжелой, осложненной токсическим мегаколоном или молниеносной CDI, отсутствием эффекта от проводимой медикаментозной терапии в течение первых 24–48 часов и уровнем лактата $\geq 2,2$ ммоль/л или лейкоцитозом $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ должен осмотреть хирург [34]. В настоящее время рекомендуемой операцией в таких случаях является субтотальная колэктомия. Альтернативной, менее инвазивной операцией, позволяющей сохранить толстую кишку, является петлевая илеостомия с антеградным промыванием ванкомицином [14, 35]. Тотальная колэктомия с концевой илеостомой продемонстрировала самые низкие показатели смертности и повторных операций [36].

Заключение

Таким образом, ААД является актуальной междисциплинарной проблемой как отечественного, так и мирового здравоохранения, поскольку антибиотики широко применяются в клинической практике и наряду с позитивным эффектом не лишены такого нежелательного побочного действия. Основой лечения ААД служит диетотерапия, которая способствует детоксикации организма и восстановлению эубиоза, одновременно обеспечивая потребности в нутриентах и энергии. Основными средствами этиотропной терапии ААД, обусловленной *S. difficile*, являются метронидазол и ванкомицин, остальные антибактериальные препараты, к которым чувствителен этот возбудитель, применяются значительно реже и показаны, как правило, взрослым пациентам. Наряду с этиотропными средствами для лечения и профи-

лактики CDI целесообразно назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью, в частности *S. boulardii* CNCM I-745. Перспективными методами лечения CDI являются биологическая и иммунотерапия, ТФМ. Ведутся научные разработки других способов лечения и профилактики этого заболевания, основанных на патогенетическом под-

ходе. Хирургическое лечение CDI показано при тяжелых, осложненных и молниеносных формах, когда отсутствует эффект от консервативной терапии в течение 24–48 часов. Основным методом профилактики ААД является соблюдение медицинскими работниками принципов рациональной антимикробной химиотерапии, асептики и антисептики.

Литература

1. Ливзан М. А., Федорин М. М. Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):259–265. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265.
2. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Холин С. И. Профилактика и лечение антибиотико-ассоциированной диареи: место пробиотиков. *Медицинский совет*. 2017;3(11):104–106. doi: 10.21518/2079-701X-2017-104-106.
3. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(7):1848–1880. doi: 10.3390/toxins2071848.
4. Czepiel J., Drozd M., Pituch H. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38:1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
5. Шутьпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея. *Русский медицинский журнал*. 2007;15(6):1–6.
6. Секачева М. И. Антибиотикоассоциированная диарея. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2007;2:39–42.
7. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н. Послеоперационные инфекционные осложнения: Практическое руководство. М.: Практическая медицина. 2013. 422 с.
8. Fletcher J. R., Pike C. M., Parsons R. J., Rivera A. J., Foley M. H., McLaren M. R., Montgomery S. A., Theriot C. M. *Clostridioides difficile* exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota. *Nature Communications*. 2021;12(1):462. doi: 10.1038/s41467-020-20746-4.
9. Пилат Т. Л., Ханферьян Р. А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. *Терапия*. 2020;6:212–218. doi: 10.18565/therapy.2020.6.212-218.
10. Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маев И. В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile* ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016;26(5):56–65.
11. Kelly C. R., Fischer M., Allegretti J. R., LaPlante K., Stewart D. B., Limketkai B. N., Stollman N. H. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am. J. Gastroenterology*. 2021;116:1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278.
12. Пилиев Д. В., Ачкасов С. И., Корнева Т. К., Сушков О. И. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;5:54–62.
13. Zar F. A., Bakkanagari S. R., Moorthi K. M. L. S. T., Davis M. B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:302–307. doi: 10.1086/519265.
14. Пикунов Д. Ю., Рыбаков Е. Г., Головенко О. В. Псевдомембранозный колит. *Колопроктология*. 2010;2(32):55–60.
15. Ng Q. X., Loke W., Foo N. X., Mo Y., Yeo W.-S., Yu Sen Soh A. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;55:35–39. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011.
16. Louie T. J., Miller M. A., Mullane K. M., Weiss K., Lentnek A., Golan Y., Gorbach S., Sears P., Shue Y.-K. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:422–431. doi: 10.1056/NEJMoa0910812.
17. Cornely O. A., Crook D. W., Esposito R., Poirier A., Somero M. S., Weiss K., Sears P., Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12:281–289. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7.
18. Cornely O. A., Miller M. A., Louie T. J., Crook D. W., Gorbach S. L. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55: S154–S161. doi: 10.1093/cid/cis462.
19. Cornely O. A., Nathwani D., Ivanescu C., Odufowora-Sita O., Retsa P., Odeyemi I. A. O. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:2892e900. doi: 10.1093/jac/dku261.
20. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare

- Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66: e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
21. Дуда А. К., Окружнов Н. В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. *Семейная медицина.* 2012;5:116–122.
 22. Осадчук М. А., Свистунов А. А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):102–108.
 23. Хавкин А. И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков. *Трудный пациент.* 2018;16(1–2):48–52.
 24. Wilcox M. H., Gerding D. N., Poxton I. R., Kelly C., Nathan R., Birch T., Cornely O. A., Rahav G., Bouza E., Lee C., Jankin G., Jensen W., Kim Y.-S., Yoshida J., Gabryelski L., Pedley A., Eves K., Tipping R., Guris D., Kartsonis N., Dorr M.-B. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:305–317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.
 25. Mulligan M. E., Miller S. D., McFarland L. V., Fung H. C., Kwok R. Y. Elevated levels of serum immunoglobulins in asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*. *Clin. Infect. Dis.* 1993;16:239–244. doi: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s239.
 26. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C. P. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet.* 2001;357:189–193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
 27. Goldberg E. J., Bhalodia S., Jacob S., Patel H., Trinh K. V., Varghese B., Yang J., Young S. R., Raffa R. B. *Clostridium difficile* infection: a brief update on emerging therapies. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2015;72:1007–1012. doi: 10.2146/ajhp140645.
 28. Hogenauer C., Hammer H. F., Krejs G. J., Reisinger E. C. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998;27:702–710. doi: 10.1086/514958.
 29. Щербаков П. Л., Белова Н. Д., Генерозов Э. В., Жгун Е. С., Иванова О. И., Ильина Е. Н., Калачнюк Т. Н., Павленко А. В., Подгорский В. В., Манолов А. И., Маторин Р. И., Олехнович Е. И., Щербакова М. Ю. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор. ру.* 2019;3(158):40–46. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46.
 30. Головенко А. О., Головенко О. В., Халиф И. Л. Опыт успешной трансплантации фекальной микрофлоры при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;136(12):115–120.
 31. Fischer M., Sipe B. W., Rogers N. A., Cook G. K., Robb B. W., Vuppalandhi R., Rex D. K. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: Description of a protocol with high success rate. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:470–476. doi: 10.1111/apt.13290.
 32. Ianiro G., Valerio L., Masucci L., Pecere S., Bibbo S., Quaranta G., Posteraro B., Curro D., Sanguinetti M., Gasbarrini A., Cammarota G. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: Results from a 3-year cohort study: Authors' reply. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017;23:337e1–337.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.025.
 33. Abou Khalil M., Bhatnagar S. R., Feldman L., Longtin Y., Vasilevsky C.-A., Carignan A., Morin N., Boutros M. Development and validation of a clinical risk calculator for mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019;87(4):856–864. doi: 10.1097/TA.0000000000002412.
 34. Lamontagne F., Labb A. C., Haeck O., Lesur O., Lalancette M., Patino C., Leblanc M., Laverdiere M., Pepin J. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann. Surg.* 2007;245:267–272. doi: 10.1097/01.sla.0000236628.79550.e5.
 35. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7): e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
 36. Keeney K. M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.-C., Finlay B. B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 2014;68:217–235. doi: 10.1146/annurev-micro-091313-103456.

References

1. Livzan M. A., Fedorin M. M. Antibiotic-associated diarrhea in the practice of a clinician: approaches to prevention and therapy. *RMZ. Medical review.* 2022;6(5):259–265. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265.
2. Osipenko M. F., Bikbulatova E. A., Kholin S. I. Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the place of probiotics. *Medical advice.* 2017;3(11):104–106. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2017-104-106.
3. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel).* 2010;2(7):1848–1880. doi: 10.3390/toxins2071848.
4. Czepiel J., Drozd M., Pituch H. et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38:1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
5. Shulpekova Yu. O. Antibiotic-associated diarrhea. *Russian Medical Journal.* 2007;15(6):1–6. (In Russ.).

6. Sekacheva M. I. Antibiotic-associated diarrhea. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2007;2:39–42. (In Russ.).
7. Dmitrieva N. V., Petukhova I. N. Postoperative infectious complications: A practical guide. Moscow: Practical Medicine. 2013. 422 p. (In Russ.).
8. Fletcher J. R., Pike C. M., Parsons R. J., Rivera A. J., Foley M. H., McLaren M. R., Montgomery S. A., Theriot C. M. *Clostridioides difficile* exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota. *Nature Communications*. 2021;12(1):462. doi: 10.1038/s41467-020-20746-4.
9. Pilat T. L., Khanferyan R. A. Specialized dietary products as factors for increasing the effectiveness of pharmacotherapy of gastrointestinal diseases. *Therapy*. 2020;6:212–218. (In Russ.). doi: 10.18565/therapy.2020.6.212-218.
10. Ivashkin V. T., Yuschuk N. D., Maev I. V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016;26(5):56–65. (In Russ.).
11. Kelly C. R., Fischer M., Allegretti J. R., LaPlante K., Stewart D. B., Limketkai B. N., Stollman N. H. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am. J. Gastroenterology*. 2021;116:1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278.
12. Piliev D. V., Achkasov S. I., Korneva T. K., Sushkov O. I. Antibiotic-associated diarrhea: the current state of the problem. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2014;5:54–62. (In Russ.).
13. Zar F. A., Bakkanagari S. R., Moorthi K. M. L. S. T., Davis M. B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin. Infect. Dis*. 2007;45:302–307. doi: 10.1086/519265.
14. Pikunov D. Yu., Rybakov E. G., Golovenko O. V. Pseudomembranous colitis. *Coloproctology*. 2010; 2(32): 55–60. (In Russ)
15. Ng Q. X., Loke W., Foo N. X., Mo Y., Yeo W.-S., Yu Sen Soh A. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;55:35–39. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011.
16. Louie T. J., Miller M. A., Mullane K. M., Weiss K., Lentnek A., Golan Y., Gorbach S., Sears P., Shue Y.-K. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:422–431. doi: 10.1056/NEJMoa0910812.
17. Cornely O. A., Crook D. W., Esposito R., Poirier A., Somero M. S., Weiss K., Sears P., Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12:281–289. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7.
18. Cornely O. A., Miller M. A., Louie T. J., Crook D. W., Gorbach S. L. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55: S154-S161. doi: 10.1093/cid/cis462.
19. Cornely O. A., Nathwani D., Ivanescu C., Odufowora-Sita O., Retsa P., Odeyemi I. A. O. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:2892e900. doi: 10.1093/jac/dku261.
20. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66: e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
21. Duda A. K., Okruzhnov N. V. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: diagnosis and rational therapy. *Family medicine*. 2012;5:116–122. (In Russ.).
22. Osadchuk M. A., Svistunov A. A. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice. *Issues of modern pediatrics*. 2014;13(1):102–108. (In Russ.).
23. Khavkin A. I. Antibiotic-associated diarrhea: possibilities of using probiotics. *A difficult patient*. 2018;16(1–2):48–52. (In Russ.).
24. Wilcox M. H., Gerding D. N., Poxton I. R., Kelly C., Nathan R., Birch T., Cornely O. A., Rahav G., Bouza E., Lee C., Jankin G., Jensen W., Kim Y.-S., Yoshida J., Gabryelski L., Pedley A., Eves K., Tipping R., Guris D., Kartsonis N., Dorr M.-B. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:305–317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.
25. Mulligan M. E., Miller S. D., McFarland L. V., Fung H. C., Kwok R. Y. Elevated levels of serum immunoglobulins in asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*. *Clin. Infect. Dis.* 1993;16:239–244. doi: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s239.
26. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C. P. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357:189–193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
27. Goldberg E. J., Bhalodia S., Jacob S., Patel H., Trinh K. V., Varghese B., Yang J., Young S. R., Raffa R. B. *Clostridium difficile* infection: a brief update on emerging therapies. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2015;72:1007–1012. doi: 10.2146/ajhp140645.
28. Hogenauer C., Hammer H. F., Krejs G. J., Reisinger E. C. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998;27:702–710. doi: 10.1086/514958.

29. Scherbakov P. L., Belova N. D., Generozov E. V., Zhgun E. S., Ivanova O. I., Il'ina E. N., Kalachnyuk T. N., Pavlenko A. V., Podgorskiy V. V., Manolov A. I., Matorin R. I., Olekhovich E. I., Scherbakova M. Yu. The use of fecal transplantation in the treatment of diseases of the digestive tract (the first clinical experience). *Doctor.ru*. 2019;3(158):40–46. (In Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46.
30. Golovenko A. O., Golovenko O. V., Khalif I. L. The experience of successful transplantation of fecal microbiota in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;136(12):115–120. (In Russ.).
31. Fischer M., Sipe B. W., Rogers N. A., Cook G. K., Robb B. W., Vuppalachchi R., Rex D. K. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: Description of a protocol with high success rate. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:470–476. doi: 10.1111/apt.13290.
32. Ianiro G., Valerio L., Masucci L., Pecere S., Bibbo S., Quaranta G., Posteraro B., Curro D., Sanguinetti M., Gasbarrini A., Cammarota G. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: Results from a 3-year cohort study: Authors' reply. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017;23:337e1–337.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.025.
33. Abou Khalil M., Bhatnagar S. R., Feldman L., Longtin Y., Vasilevsky C.-A., Carignan A., Morin N., Boutros M. Development and validation of a clinical risk calculator for mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019;87(4):856–864. doi: 10.1097/TA.0000000000002412.
34. Lamontagne F., Labb A. C., Haeck O., Lesur O., Lalanette M., Patino C., Leblanc M., Laverdiere M., Pepin J. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann. Surg.* 2007;245:267–272. doi: 10.1097/01.sla.0000236628.79550.e5.
35. McDonald L. C., Gerding D. N., Johnson S., Bakken J. S., Carroll K. C., Coffin S. E., Dubberke E. R., Garey K. W., Gould C. V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T. J., Wilcox M. H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7): e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
36. Keeney K. M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.-C., Finlay B. B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 2014;68:217–235. doi: 10.1146/annurev-micro-091313-103456.

Поступила 15.09.2025

Принята в печать 26.10.2025