

# Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время?

**Е.В. Каннер**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru  
**А.В. Горелов**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru  
**М.Л. Максимов**<sup>3,4</sup>, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim\_maksimov@mail.ru  
**А.С. Ермолаева**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru  
**И.С. Булгакова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6698-8889, e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>3</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко с развитием антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), являются самыми частыми неблагоприятными эффектами антибактериальной терапии в амбулаторной практике. В данном обзоре приведены наиболее современные данные об антибиотик-ассоциированных поражениях кишечника. Представлены современные сведения о вопросах эпидемиологии и этиологических микробных факторов ААД и псевдомембранозного колита.

Авторы приводят клинические формы ААД, которые варьируют от идиопатической с картиной энтерита до патоген-специфической ААД (антибиотикоассоциированный колит). Комплексный подход к верификации ААД и тактике ведения пациентов дает возможность значительно уменьшить число и степень тяжести возможных осложнений. ААД, в т. ч. *C. difficile*-ассоциированные диарея/колит, должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие 2 мес. В дополнение к клиническим признакам должны быть оценены результаты лабораторных тестов, подтверждающие наличие клостридиальной инфекции. В статье отражен алгоритм комплексного подхода к терапии ААД, где наряду с использованием метронидазола и ванкомицина большое значение придают пробиотикам, которые играют определенную роль не только в предупреждении рецидива, но и в профилактике данной патологии.

В статье представлена общая характеристика пробиотических препаратов, механизмы действия пробиотиков: антагонистическое воздействие на патогенные и условно-патогенные бактерии микробиоты, укрепление слизистого барьера ЖКТ, а также влияние на модуляцию иммунного ответа, в результате чего происходит запуск цепочки механизмов иммунологической защиты.

На основании публикаций отечественных и зарубежных исследователей рассмотрены возможности использования различных пробиотических штаммов бактерий, и в частности, перспективы применения *Lactobacillus reuteri*.

**Ключевые слова:** антибиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, антибактериальная терапия, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*

**Для цитирования:** Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Булгакова И.С. Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время? *Медицинский совет.* 2020;(1):177-184. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-177-184.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## What methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhoea in children?

**Ekaterina V. Kanner**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru  
**Aleksandr V. Gorelov**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru  
**Maksim L. Maksimov**<sup>3,4</sup>, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim\_maksimov@mail.ru  
**Anna S. Ermolayeva**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1184-0561, e-mail: e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru  
**Irina S. Bulgakova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6698-8889, e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Kazan State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

<sup>4</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov: 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

Unwanted drug reactions of the gastrointestinal tract (GIT), often with the development of antibiotic-associated diarrhoea (AAD), are the most frequent adverse effects of antibacterial therapy in outpatient practice. This review presents the most current data on antibiotic-associated intestinal lesions. It provides up-to-date information on the epidemiology and etiology of microbial factors of AAD and pseudomembranous colitis.

The authors cite clinical forms of AAD, which range from idiopathic with a picture of enteritis to pathogen-specific AAD (antibiotic-associated colitis). A comprehensive approach to AAD verification and patient management tactics makes it possible to significantly reduce the number and severity of possible complications. AAD, including *C. difficile*-associated diarrhoea/colitis, should be suspected in any patient with diarrhoea who has received antibiotics in the previous 2 months. In addition to clinical signs, laboratory tests confirming clostridial infection should be evaluated. The article presents the algorithm of the comprehensive approach to the treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD), which along with the use of metronidazole and vancomycin places a high priority on the probiotics, which not only prevents relapse, but also protects from this pathology.

The article presents general characteristics of probiotic preparations, mechanisms of action of probiotics: antagonistic influence on pathogenic and opportunistic bacteria of microbiota, strengthening of mucous barrier of gastrointestinal tract, and also influence on modulation of immune response, as a result of which the chain of mechanisms of immunological protection starts.

On the basis of publications of domestic and foreign researchers, the possibilities of using various probiotic strains of bacteria, and in particular, the prospects of using *Lactobacillus reuteri*, have been considered.

**Keywords:** antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, antibacterial therapy, probiotics, *Lactobacillus reuteri*

**For citation:** Kanner E.V., Gorelov A.V., Maksimov M.L., Ermolayeva A.S., Bulgakova I.S. What methods of prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children exist nowadays? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):177-184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-177-184.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Основная часть потребления антибиотиков (АБ) в общей популяции приходится на сектор первичной медицинской помощи. Данные исследований показывают общий высокий уровень назначений АБ и свидетельствуют о том, что в значительном количестве случаев их применение в амбулаторной практике является неоправданным, что в условиях глобализации и активизации миграционных процессов способствует антибиотикорезистентности [1]. В то же время в ситуациях, когда антибактериальная терапия (АБТ) считается необходимой, целесообразным является воплощение легкодоступных, экономически эффективных и безопасных способов предотвращения развития АБ-ассоциированных побочных эффектов и осложнений, одним из которых может быть подключение пробиотической терапии.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

В современном мире АБ являются наиболее распространенными лекарственными средствами, используемыми в детской и взрослой популяции. Согласно определению ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это не связанная с другими причинами диарея, определяемая как три и более эпизода неоформленного стула в течение минимум

двух дней подряд, развившаяся на фоне применения антибиотиков или в течение 8 недель после завершения курса АБТ [2]. Следует помнить, что риск ААД, обусловленной *C. difficile*, сохраняется в течение 3 месяцев. Частота развития ААД может варьировать от 3 до 29% в зависимости от профиля пациентов, класса используемых антимикробных препаратов и наличия предрасполагающих факторов и составляет в среднем 2–6% при применении фторхинолонов, около 15–20% – при терапии амоксициллином/клавуланатом и до 25% при назначении эритромицина [3–6]. Как отмечают многие исследователи, на фоне применения линкозамидов, амоксициллина/клавуланата и цефалоспоринов (в частности, цефиксима) отмечается наиболее высокая частота развития ААД [2, 7, 8]. Следует отметить, что, несмотря на постоянное усовершенствование схем АБТ, направленных на эрадикацию *Helicobacter pylori*, диарея как одна из возможных нежелательных лекарственных реакций (НЛР), сопровождающих эрадикационную терапию, возникает достаточно часто. Частота НЛР может быть в среднем 30–40%, а по данным некоторых исследований, достигает 67% и даже более 80%. Нередко развитие этих НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта является причиной преждевременной отмены эрадикационной терапии [8–10].

В детской популяции распространенность ААД варьирует от 6 до 70% (табл. 1). Отмечено, что ААД чаще всего наблюдается у детей в возрасте до 6 лет, что может

- **Таблица 1.** Распространенность ААД у детей в амбулаторной практике
- **Table 1.** Prevalence of AAD in children in outpatient practice

Авторы исследования, год	Страна	Тип исследования	Распространенность ААД	Возрастная группа
Mitchell, 1996 [11]	США	Эпидемиологическое	22/76 (28,9%)	12–47 мес.
Vanderhoof, 1999 [12]	США	РКИ	25/95 (26%)	6 мес. – 10 лет
Arvola, 1999 [13]	Финляндия	РКИ	9/58 (16%)	0–12 лет
Turck, 2003 [14]	США	Эпидемиологическое	71/650 (11%)	1 мес. – 15,4 лет
La Rosa, 2003 [15]	Италия	КИ	31/50 (62%)	6,6 лет
Seki, 2003 [16]	Япония	КИ	16/27 (69%)	НД
Kotowska, 2005 [17]	Польша	РКИ	22/127 (17,3%)	5 мес. – 15 лет
Damrongmanee, 2007 [18]	Таиланд	Эпидемиологическое	14/225 (6,2%)	4 мес. – 14,5 лет
Ruszczynski, 2008 [19]	Польша	РКИ	20/120 (17%)	3 мес. – 14 лет
Bargozzi, 2013 [20]	Италия	Эпидемиологическое	62/616 (10%)	1–8 лет

быть связано с процессами становления кишечной микрофлоры [8].

Обычно клинические симптомы ААД появляются немедленно на фоне приема АБ, но в некоторых случаях могут быть отложенными во времени и возникать через несколько недель или даже месяцев после прекращения медикаментозного лечения, что требует определенной бдительности при выяснении анамнеза болезни и диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с острыми гастроэнтеритами другой этиологии.

Течение ААД варьирует – от идиопатической с картиной энтерита, которую связывают с активацией группы условно-патогенных микроорганизмов (от 7 до 28) на фоне подавления прежде всего метаболической активности нормальной микрофлоры тонкой кишки, до патоген-специфической ААД (антибиотик-ассоциированный колит), причинами развития которой являются *C. difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca* (табл. 2) [21].

Диагностика ААД представлена на рис. 1.

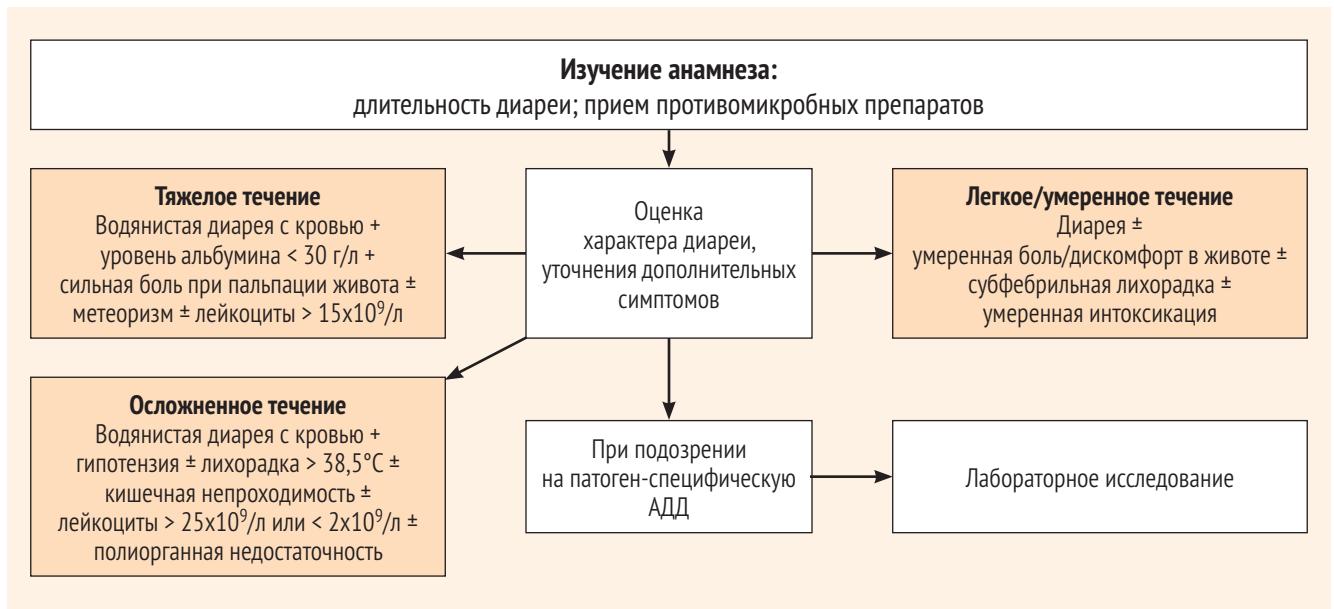
## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ААД

На основании многих исследований показано, что наиболее эффективным способом является дополнительное использование препаратов для улучшения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих АБП, что положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость АБТ [22–26]. Эффективность и актуальность назначения пробиотиков совместно и одновременно с АБП с целью профилактики ААД подтверждена результатами метаанализа [26, 27]. При этом имеет место статистически значимое снижение риска развития ААД на 44%, а диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile*, – на 71% [26, 28]. Безусловно, важным является немедленное прекращение применения АБ-препарата, который был триггером. При необходимости назначают антидиарейные средства, а также средства для коррекции дегидратации (рис. 2) [29].

- **Таблица 2.** Клинические формы ААД
- **Table 2.** Clinical forms of AAD

ААД	Антибиотик-ассоциированный колит	
Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение с развитием псевдомембранозного колита
Водянистая диарея (5–7 раз в сутки). Умеренная боль в животе. Отсутствие лихорадки и лейкоцитоза	Водянистая диарея (10–15 раз в сутки). Боль в животе. Лихорадка до 38 °С. Умеренная дегидратация. Лейкоцитоз	Диарея 15–20 раз в сутки, примесь крови в кале. Астенция. Лихорадка 38–40 °С. Тяжелая дегидратация. Высокий лейкоцитоз. Развитие осложнений: токсический мегаколон, перфорация, сепсис
Морфологические изменения не характерны	Морфологические изменения – сегментарный геморрагический колит (характерен для цитотоксин-продуцирующих штаммов <i>K. oxytoca</i> )	Морфологические изменения – вплоть до псевдомембранозного колита (характерен для <i>C. difficile</i> )

- **Рисунок 1.** Диагностика ААД
- **Figure 1.** AAD diagnosis

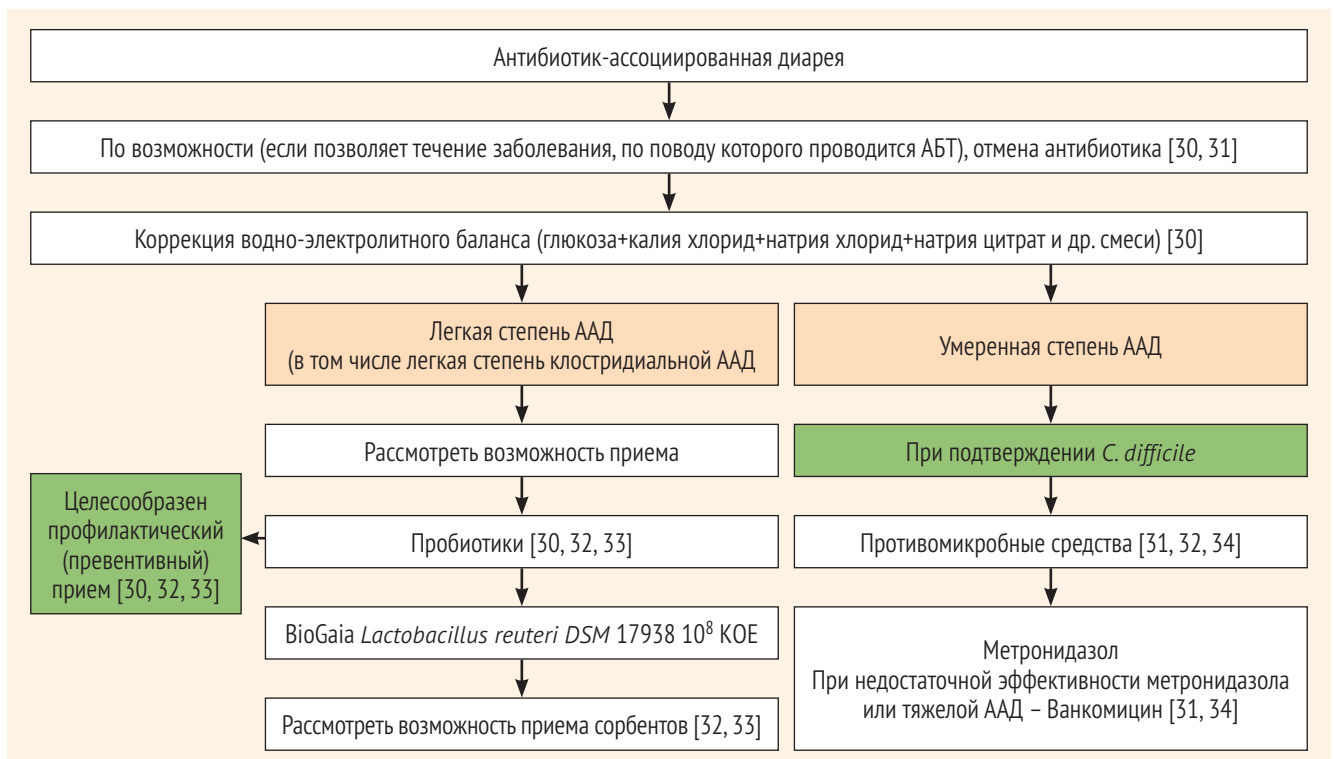


## ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

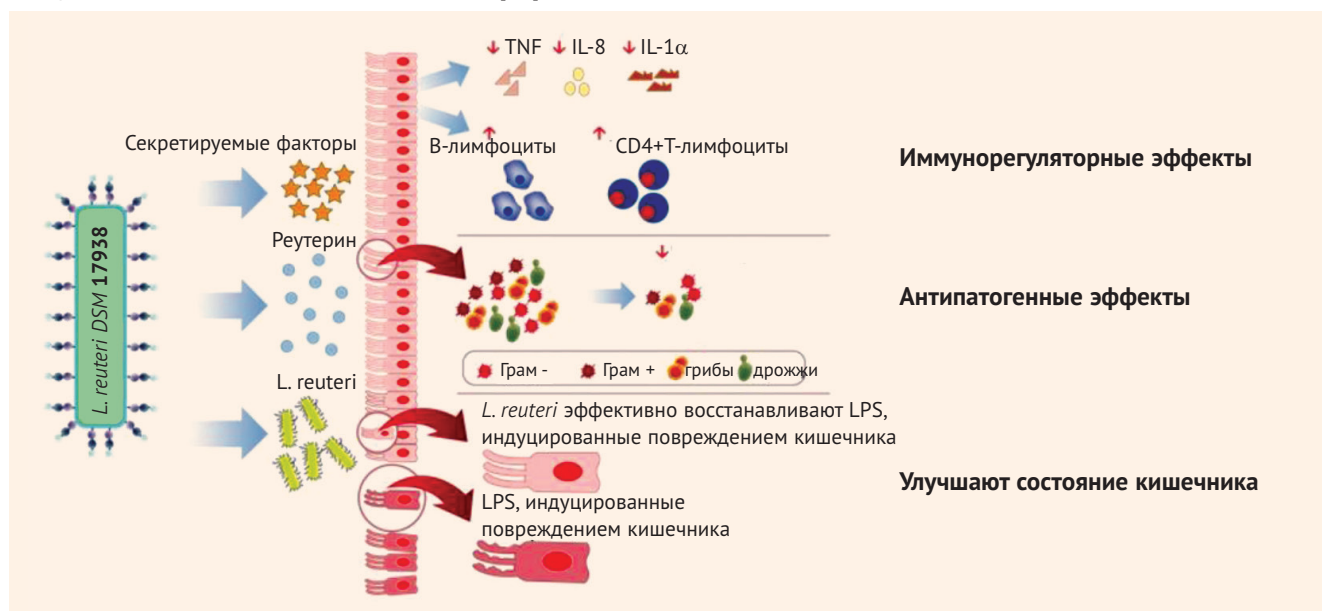
В практических рекомендациях и международных руководствах для профилактики ААД на фоне АБТ у взрослых и детей рекомендовано применение пробиотиков. По мнению ВОЗ, пробиотическими могут считаться только те штаммы, благоприятное влияние

которых на здоровье доказано в клинических исследованиях. Главными требованиями пробиотических штаммов является генетическая стабильность, безопасность в условиях рекомендованного использования, способность сохранять активность при транзите через желудочно-кишечный тракт, способность к пролиферации в кишечнике, эффективность по сравнению

- **Рисунок 2.** Лечение ААД
- **Figure 2.** AAD treatment



- Рисунок 3. Механизм *L. reuteri* DSM 17938 [41]
- Figure 3. Mechanism of *L. reuteri* DSM 17938 [41]



с плацебо, жизнеспособность в конце срока годности. Применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика [8].

Эффективность применения пробиотиков в качестве средства для предупреждения ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет максимальный уровень доказательности А. Данные 22 метаанализов подтвердили, что пробиотики эффективны для предупреждения ААД. Относительный риск (ОР) ААД при приеме пробиотиков против приема плацебо равен 0,3966 (95% ДИ (доверительный интервал) – 27–0,57) [35]. Теоретически эффекты воздействия пробиотиков осуществляются через изменения состава микробиоты кишечника за счет конкуренции с представителями патогенной микрофлоры, поддержку и восстановление целостности кишечного барьера, предотвращение бактериальной транслокации и модуляцию активности локального иммунного ответа, однако эффективность пробиотиков является высокоштаммспецифичной и дозозависимой [36]. В свете новых данных о бактериоцинах (биологически активных веществах) можно предположить, что конкуренция с представителями патогенной микрофлоры основана также на прямом бактерицидном действии антимикробных пептидов, выделяемых пробиотическими штаммами. На животных моделях было показано, что бактериоцин-продуцирующие пробиотики могут уменьшать число патогенных бактерий в сложной комбинации кишечной флоры [37].

Учитывая перспективность использования пробиотических препаратов для профилактики и лечения ААД, а также возможность применения в схемах лечения инфекции *H. pylori*, стоит отдать предпочтение штамму *L. reuteri*

DSM 17938 (Protectis). Этот штамм поддерживает и регулирует физиологическое равновесие микрофлоры кишечника и процесс пищеварения. *L. reuteri* DSM 17938 повышают естественную защиту пищеварительной системы, создают благоприятные условия для формирования нормального микробиоценоза кишечника за счет того, что продуцируют молочную, уксусную кислоты, бактериоцины широкого спектра действия (реутерин, рейтероцилин), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте, в т. ч. *Helicobacter pylori* (*pus. 3*) [38–40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня эффективность и целесообразность применения пробиотиков для профилактики и лечения ААД у детей является предметом многочисленных исследований. Следует заметить, что согласно как клиническим наблюдениям, так и результатам многочисленных исследований совместное использование АБ и пробиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Данное сочетание может быть рекомендовано при лечении острых респираторных инфекций, острых кишечных инфекций, лямблиоза, в эрадикации *Helicobacter pylori*, в терапии заболеваний мочевыделительной системы. Результаты ряда двойных слепых плацебо-контролируемых исследований позволяют включить штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (BioGaia) в группу пробиотиков, используемых для поддержки при терапии ААД.

Поступила / Received 25.12.2019  
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2020  
Принята в печать / Accepted 16.01.2020

## Список литературы

- Versporten A., Bolokhovets G., Ghazaryan L., et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381–387. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
- Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA.* 2017;30(10):46–47. doi: 10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9.
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 1998;16(5):292–307. doi: 10.1159/000016879.
- Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl. 2):144–157. doi: 10.1086/428055.
- Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):111–118. doi: 10.1517/14740330802527984.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):702–710. doi: 10.1086/514958.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):573–581. doi: 10.1093/clind/15.4.573.
- Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецко О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2019;21(3):196–206. Режим доступа: <https://сма-журнал.ru/publication/2019/3/сма-2019-t21-n3-p196/сма-2019-t21-n3-p196.pdf>.
- Wermelle J., Cunningham M., Dederding J.P., Girard L., Baumann R., Zelger G., et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(3):216–219. Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/159007>.
- Sanches V., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G. Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing claritromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter.* 2008;13(6):572–576. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x.
- Mitchell D.K., Van R., Mason E.H., Norris D.M., Pickering L.K. Prospective study of toxigenic *Clostridium difficile* in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(6):514–519. doi: 10.1097/00006454-199606000-00008.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* 1999;135(5):564–568. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70053-3.
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L., et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* 1999;104(5):e64. doi: 10.1542/peds.104.5.e64.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O., et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):22–26. doi: 10.1097/00005176-200307000-00004.
- La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Inì G., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporegens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):447–452. Available at: <http://europepmc.org/article/med/14608267>.
- Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiya A., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int.* 2003;45(1):86–90. doi: 10.1046/j.1442-200X.2003.01671.x.
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
- Damrongmanee A., Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):513–517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17427529>.
- Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):154–161. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x.
- Bargozzi E., Gaiazzi M., Meneghin F., Ramponi G., Zuccotti G., Cardile S., et al. Antibiotic associated diarrhea in children: What happens in real life? *Digestive and Liver Disease.* 2013;45(4):263–311. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.150.
- Каннер Е.В., Горелов А.В., Крутихина С.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет.* 2017;1(1):226–230. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-226-230.
- Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности. *Врач.* 2012;1(1):26–28. Режим доступа: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-01-07.pdf>.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. *Питание, микробиоценоз и интеллект человека.* СПб.: СпецЛит; 2006. 590 с. Режим доступа: <https://ru.b-ok.cc/book/2901559/30f758>.
- Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. (ред.). *Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению.* 3-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед; 2013. 270 с.
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):185–197. doi: 10.1177/1756283X11399115.
- Успенский Ю., Барышникова Н. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция. *Врач.* 2019;30(12):81–85. doi: 10.29296/25877305-2019-12-21.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults: a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23(6):269–274. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x.
- Vidlock E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1355–1369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.
- Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Войнов И.Н., Сабельникова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики. *Эффективная фармакология. Гастроэнтерология.* 2019;15(28):52–57. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-52-57.
- Хавкин А.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков. *Трудный пациент.* 2018;1(1–2):48–52. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2018/03/11.pdf>.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478–498. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Труханов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):56–65. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65.
- Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. *Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI).* М.; 2017. 24 с. Режим доступа: [http://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_clostridium\\_difficile.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf).
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361. doi: 10.1136/bmj.324.7350.1361.
- Sansotta N., Peroni D.G., Romano S., et al. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(5):661–669. doi: 10.1097/MOP.0000000000000808.
- Egan K., Field D., Rea M.C., Ross R.P., Hill C., Cotter P.D. Bacteriocins: Novel Solutions to Age Old Spore-Related Problems? *Front Microbiol.* 2016;8(7):461. doi: 10.3389/fmicb.2016.00461.
- Reid G., Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect.* 2002;4(4):319–324. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01544-7.
- Cherian P.T., Wu X., Yang L., Scarborough J.S., Singh A.P., Alam Z.A., Lee R.E., Hurdle J.G. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3061–3069. doi: 10.1093/jac/ckv231.
- Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic Lactobacillus with inhibitory activity against Salmonella and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10(2):218–227. doi: 10.1007/s12602-017-9304-8.
- Srinivasan R., Kesavelu D., Veligandla K.C., Muni S.K., Mehta S.C. Lactobacillus reuteri DSM 17938: Review of Evidence in Functional Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Ther.* 2018;8(3):350. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000350>.

## References

- Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):381–387. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
- Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017;30(10):46–47. doi: 10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9.
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292–307. doi: 10.1159/000016879.
- Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl. 2):144–157. doi: 10.1086/428055.
- Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(1):111–118. doi: 10.1517/14740330802527984.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. doi: 10.1086/514958.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):573–581. doi: 10.1093/clind/15.4.573.
- Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Klinicheskaya mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):196–206. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2019/3/cm-ac-2019-t21-n3-p196/cm-ac-2019-t21-n3-p196.pdf>.
- Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.P., Girard L., Baumann R., Zelger G., et al. Failure of Helicobacter pylori eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(3):216–219. Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/159007>.
- Sanchez B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G. Jr. Failure of Helicobacter pylori treatment after regimens containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13(6):572–576. doi: 10.1111/j.1525-5378.2008.00649.x.
- Mitchell D.K., Van R., Mason E.H., Norris D.M., Pickering L.K. Prospective study of toxigenic Clostridium difficile in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(6):514–519. doi: 10.1097/00006454-199606000-00008.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*. 1999;135(5):564–568. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70053-3.
- Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L., et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999;104(5):e64. doi: 10.1542/peds.104.5.e64.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O., et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. doi: 10.1097/00005176-200307000-00004.
- La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Ini G., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr*. 2003;55(5):447–452. Available at: <http://europepmc.org/article/med/14608267>.
- Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiya A., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by Clostridium butyricum MIYAIRI. *Pediatr Int*. 2003;45(1):86–90. doi: 10.1046/j.1442-200X.2003.01671.x.
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
- Damrongmanee A., Ukrapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(3):513–517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17427529>.
- Ruszczyński M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(1):154–161. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x.
- Bargozzi E., Gaiazzi M., Meneghin F., Ramponi G., Zuccotti G., Cardile S., et al. Antibiotic associated diarrhea in children: What happens in real life? *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(5):263–311. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.150.
- Kanner E.V., Gorelov A.V., Krutikhina S.B. Antibiotic-associated diarrhea in children: a current view of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;1(1):226–230. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-226-230.
- Baryshnikova N., Belousova L. Antibiotics and probiotics: provision of efficacy and safety. *Vrach = The Doctor*. 2012;1(1):26–28. (In Russ.) Available at: <http://gyn.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-01-07.pdf>.
- Tkachenko E.I., Uspenskiy YU.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka = Nutrition, microbiocenosis and human intelligence. SPb.: SpetsLit; 2006. 590 p. (In Russ.) Available at: <https://ru.b-ok.cc/book/2901559/30f758>.
- Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskiy YU.P. (ed.). *Disbioz kishchechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu = Intestinal disbiosis. Diagnostic and Treatment Guide*. 3rd ed., corrected and supplemented. St. Petersburg: InformMed; 2013. 270 p. (In Russ.)
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection. *Ther Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):185–197. doi: 10.1177/1756283X11399115.
- Uspenskiy YU., Baryshnikova N. Intestinal disbiosis and antibiotic-associated diarrhea in hospital conditions: prevention and correction. *Vrach = The Doctor*. 2019;30(12):81–85. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2019-12-21.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a metaanalysis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23(6):269–274. doi: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x.
- Videloek E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1355–1369. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.
- Bordin D.S., Indeykina L.K.H., Voinovan I.N., Sabel'nikova E.A. Antibiotic-associated diarrhoea and eradication Helicobacter pylori: ways to prevent. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2019;15(28):52–57. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-52-57.
- Khavkin A.I. Antibiotic-Associated Diarrhea: The Possibilities of Using Probiotics. *Trudnyy patient = Difficult Patient*. 2018;1(–2):48–52. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/03/11.pdf>.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–498. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Y.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56–65. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65.
- Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- Shelygin YU.A., Alëshkin V.A., Sukhina M.A. et al. *Clinical recommendations of the National Association of specialists in the control of infections associated with medical care and the All-Russian Public Non-Profit Organization "Association of Coloproctologists of Russia" on diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI)*. Moscow; 2017. 24 p. (In Russ.) Available at: [http://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_clostridium\\_difficile.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf).
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361. doi: 10.1136/bmj.324.7350.1361.
- Sansotta N., Peroni D.G., Romano S., et al. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(5):661–669. doi: 10.1097/MOP.0000000000000808.
- Egan K., Field D., Rea M.C., Ross R.P., Hill C., Cotter P.D. Bacteriocins: Novel Solutions to Age Old Spore-Related Problems? *Front Microbiol*. 2016;8(7):461. doi: 10.3389/fmicb.2016.00461
- Reid G., Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*. 2002;4(4):319–324. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01544-7.
- Cherian P.T., Wu X., Yang L., Scarborough J.S., Singh A.P., Alam Z.A., Lee R.E., Hurdle J.G. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3061–3069. doi: 10.1093/jac/dkv231.
- Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic Lactobacillus with inhibitory activity against Salmonella and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(2):218–227. doi: 10.1007/s12602-017-9304-8.
- Srinivasan R., Kesavelu D., Veligandla K.C., Muni S.K., Mehta S.C. Lactobacillus reuteri DSM 17938: Review of Evidence in Functional Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Ther*. 2018;8(3):350. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000350>.

**Информация об авторах:**

**Каннер Екатерина Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: ekanner@mail.ru

**Горелов Александр Васильевич**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: crie@pcr.ru

**Максимов Максим Леонидович**, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim\_maksimov@mail.ru

**Ермолаева Анна Саввична**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

**Булгакова Ирина Сергеевна**, студентка 5-го курса факультета клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: bulgakovarina4@gmail.com

**Information about the authors:**

**Ekaterina V. Kanner**, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal State Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor"; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ekanner@mail.ru

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Deputy Director for Research of the Federal State Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor"; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia, Professor of the Department of Children's Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: agorelov\_05@mail.ru

**Maksim L. Maksimov**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia, Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim\_maksimov@mail.ru

**Anna S. Ermolayeva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru; e-mail: mma-ermolaeva@mail.ru

**Irina S. Bulgakova**, 5th year student of the Department of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); p. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: bulgakovarina4@gmail.com