

Антибиотикоассоциированная диарея у детей

Е.А.Корниенко

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) встречается примерно у 11% детей, получающих антибиотики (АБ). Она может быть связана с *Clostridium difficile*, реже – с другими условно-патогенными микробами, в большинстве случаев этиология ААД остается неясной. С *C. difficile* связаны наиболее тяжелые формы ААД, в частности псевдомембранозный колит. Факторы риска развития ААД – повторные курсы АБ, особенно цефалоспоринов III поколения и амоксицилина клавуланата, а также повторные госпитализации и хронические заболевания кишечника: болезнь Гиришпрунга, муковисцидоз, болезнь Крона, язвенный колит.

Клинически ААД может проявляться простой диареей, колитом и псевдомембранозным колитом, который имеет высокий риск осложнений. Несмотря на более высокую частоту выявления *C. difficile* у детей первых месяцев жизни, симптомы обычно отсутствуют или слабо выражены. Риск манифестной формы выше в возрасте от 6 мес до 2 лет.

Лечение ААД требует отмены причинного АБ и назначения пробиотиков с доказанной эффективностью, среди которых наиболее предпочтителен Энтерол[®]. Тяжелые формы *C. difficile*-ассоциированной диареи требуют также назначения специфических АБ: метронидазола, ванкомицина, при упорном течении – рифаксимина. Профилактика ААД состоит в строгом выборе АБ в соответствии с показаниями и параллельном назначении Энтерола.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, *Saccharomyces boulardii*, Энтерол.

E-mail: elenkorienko@yandex.ru

Сведения на английском

Антибиотикотерапия (АБТ), являясь несомненным достижением медицины середины XX в., позволила справиться со многими тяжелыми инфекциями, но оказалась отнюдь не безобидным методом лечения. Лечение антибиотиками (АБ) может сопровождаться разными побочными реакциями: это зависит от механизма действия препарата, широты его антибактериального спектра, пути введения и элиминации, а также длительности курса. Хорошо известно нефро- и ототоксическое действие аминогликозидов, развитие аллергических реакций в виде крапивницы, отека Квинке и даже анафилактического шока, особенно на АБ пенициллинового ряда, воздействие фторхинолонов на хрящевую ткань, тетрациклина – на рост зубов и т.д. Однако одной из наиболее частых побочных реакций являются различные диспепсические расстройства: боли в животе, тошнота, метеоризм, но чаще других описывается диарея. Механизмы антибиотикоассоциированной диареи (ААД) различны. Ряд АБ может оказывать прямое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, амоксицилина клавуланат), другие – на кишечный кровоток (пенициллин, сульфаниламиды), третьи способны стимулировать мотилиновые рецепторы и ускорять моторику кишки (эритромицин), но главной причиной ААД является влияние АБ на экосистему кишечника [1]. В результате АБТ происходит уменьшение численности резидентной кишечной микрофлоры, выполняющей защитную, барьерную функцию, в результате чего нарушается колонизационная резистентность и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов. Параллельно нарушаются метаболические процессы, обусловленные кишечной микрофлорой, и в организме могут накапливаться потенциально токсичные продукты. Подавление облигатной микрофлоры может сопровождаться нарушением деконъюгации желчных кислот и, как следствие, – секреторной диареей. Накопление непереваженного микрофлорой муцина в просвете кишки может связывать катионы Na, K, Ca и вызывать осмотическую диарею, уменьшение пула короткоцепочечных жирных кислот и накопление нерасщепленных углеводов также поддерживают осмотическую диарею.

Эпидемиология

Эпидемиологическое исследование, проведенное во Франции, показало, что из 650 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет, получавших АБТ продолжительностью 7–10 дней, диарея (жидкий стул чаще 3 раз в день на протяжении не менее 2 дней) отмечена у 11% [2]. Наибольшую опасность имеют АБ широкого спектра (амоксицилина клавуланат, амоксициллин), плохо всасываемые из кишечника, секретируемые с желчью (клиндамицин, линкомицин, тетрациклин, цефтриаксон, цефиксим), слабее влияют плохо проникающие в кишечник из крови АБ (пенициллин, аминогликозиды) и АБ узкого спектра. По данным Y.Bouhnik (2006) [3], ААД развивается у 5–10% пациентов, получающих ампициллин, 10–25% – амоксицилина клавуланат, 15–20% – цефалоспорины III поколения и лишь у 2–5%, получающих другие АБ. Парентеральное назначение АБ при условии их энтерогепатической циркуляции не снижает риск ААД, за исключением аминогликозидов, введение которых никогда не сопровождается развитием диареи [4]. В таблице представлены 2 группы факторов риска ААД: обусловленные свойствами АБ и обусловленные особенностями организма хозяина.

Этиология

ААД может быть этиологически связана с различными микробами: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* и др., грибами рода *Candida*, но наиболее тяжелые ее формы обусловлены *Clostridium difficile*. У 10 из 78 детей с ААД в возрасте от 1 до 15 лет причиной была *C. difficile*. Большинство из них (9 из 10) получали цефалоспорины III поколения, у 1/2 курс АБ был повторным, 6 из 10 незадолго до этого находились в стационаре по поводу других заболеваний. То есть повторные курсы АБ, повторные госпитализации – факторы риска *C. difficile*-ассоциированной диареи.

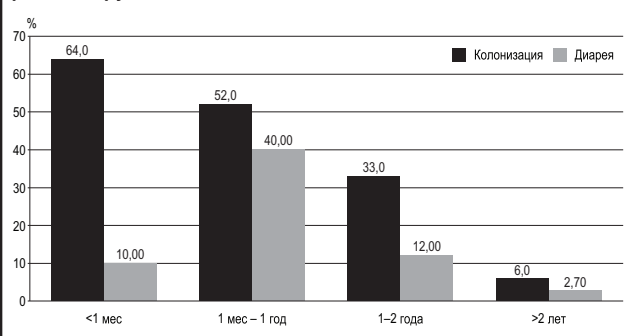
C. difficile – это грамположительный облигатный анаэроб, который образует споры, позволяющие длительно выживать в окружающей среде.

Факторы риска развития ААД	
Особенности АБТ	Особенности организма хозяина
АБ широкого спектра: • Амоксициллин • Амоксицилина клавуланат • Цефалоспорины II и III поколения • Клиндамицин • Линкомицин	• Возраст от 6 мес до 2 лет • Искусственное вскармливание
Продолжительность курса: • Длительный курс • Повторные курсы	• ААД в анамнезе • Заболевания ЖКТ • Серьезные сопутствующие заболевания • Иммунодефицит
Количество принимаемых АБ	• Длительное пребывание в стационаре • Хирургические вмешательства • Гастроинтестинальные процедуры • Энтеральное питание через зонд

тельно выживать в окружающей среде, встречается у людей и домашних животных, растет медленно на селективных средах, содержащих циклосерин и цефокситин и обогащенных фруктозой и яичным желтком. Клостридиоз – это типичная нозокомиальная инфекция. В литературе описаны его вспышки в больницах: только 7% пациентов стационаров являются носителями *C. difficile* при поступлении и 21% становятся таковыми во время пребывания в стационаре [5]. Источником инфекции могут быть туалеты, ванны, швабры, тапки медперсонала, лестницы, стены больничных палат. Микроб обнаруживается на руках персонала, может длительно сохраняться под ногтями на пальцах. *C. difficile* может распространяться в детских коллективах: детских садах, яслях, а также в роддомах. В литературе описано несколько вспышек инфекции *C. difficile* у детей. M.Delmee и соавт. [6] проспективно наблюдал за одной из палат новорожденных в больнице Бельгии в течение 6 мес и установил, что 76 из 114 детей (67%) были инфицированы *C. difficile*. У 2 из этих детей развился тяжелый некротический энтероколит. H.Larson и соавт. [7] проспективно наблюдал 451 новорожденного в 5 палатах одной из больниц Великобритании. В зависимости от палаты инфицированность *C. difficile* варьировала от 6 до 52%. Источником инфицирования была ванна, в которой купали детей. При обследовании матерей микроб в вагинальных мазках обнаружен не был. Небольшие вспышки клостридиоза были описаны также в детских онкологических отделениях [8].

Несмотря на высокую частоту инфицирования *C. difficile* новорожденных, симптомы диареи у них наблюдаются редко (см. рисунок). Это объясняется незрелостью рецепторов слизистой оболочки кишечника, что обуславливает их нечувствительность к токсинам, недостаточной активностью воспалительного ответа, а также протективным действием материнского мо-

Частота колонизации *C. difficile* и диареи у детей разных возрастных групп



лока у детей, находящихся на грудном вскармливании [9]. Могут иметь значение и материнские антитела к *C. difficile*. Однако при наличии *C. difficile* у детей первых месяцев жизни чаще встречаются кишечные колики и диарея. Так, по данным нашего исследования, *C. difficile* на фоне функциональных расстройств у детей в первые 6 мес жизни выявляется в количестве в 100 раз больше, чем у здоровых детей контрольной группы (lg 5,8 КОЕ/г против 3,6 КОЕ/г, $p < 0,05$). Наиболее высокая частота клинически манифестного клостридиоза у детей отмечена в возрасте от 6 мес до 2 лет, поскольку кишечный микробиоценоз, равно как и барьерные функции кишечника, формируется лишь к концу второго года жизни.

Клиника

Клинически различают 3 формы ААД:

- Простая диарея.
- Геморрагический колит.
- Псевдомембранозный колит (ПМК).



Энтерол®

- Восстановление микрофлоры кишечника¹
- Профилактика и лечение дисбактериоза и диареи на фоне антибактериальной терапии²
- Профилактика и лечение диареи путешественников³
- Профилактика и лечение диареи любого происхождения²
- Рекомендации четырех профессиональных медицинских сообществ^{4–7}

Показания: лечение и профилактика диареи различной этиологии у взрослых и детей от 1 года, в том числе при дисбактериозе, синдроме раздраженного кишечника, энтероколите, антибиотико-ассоциированной диареи, диареи путешественника, диареи, вызванной бактерией *C. difficile* (К. диффициле)⁸

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; наличие центрального венозного катетера⁸.

Регистрационный номер ЛП-000622, П № 011277

Литература:

- ВОЗ, информация о лекарствах. – 1995. – 9 (1). – С. 15-16. Вандерплас Й. Клиническое использование пробиотиков. Мифы и Реальность.
- Шуравин С. М. и др. // Гастроэнтерология. – 1989. – 96. – С. 981-988.
- Колларин Х. и др. Международная медицина путешествий. – 1989. – С. 9-17
- Гуариньо А. и др. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и детского питания/ Европейское общество детских инфекционных болезней. Доказательные руководства по ведению острого гастроэнтерита у детей в Европе. ДЖПГА, 2008; 46: С. 81-184.
- Национальный институт здравоохранения (Великобритания)
- Гутеррес Кастрейона П. и др. Ведение острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет. Обзор, основанный на клинических доказательствах. Практическое клиническое руководство Иbero Латин Американ. Педиатр. Барселона, 2009
- Всемирная гастроэнтерологическая организация. Практическое руководство. Пробиотики и пребиотики. Май, 2008
- См. Инструкцию по медицинскому применению препарата «Энтерол»

www.enterol.ru

* По данным информационно-статистической базы компании Ай Эл Эс Хелс за 2012 г. в сегменте пробиотических препаратов в денежном выражении. Сертификат Ай Эл Эс Дата, 2012 г.

ООО «БИОКОДЕКС»
107045, Россия, Москва, Последний пер., д. 11, стр. 1
Тел. (495) 783 2680; факс (495) 783 2681

BIOCODEX

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Простая диарея является самой частой формой ААД, она может быть обусловлена любым из перечисленных инфекционных агентов. Обычно она начинается через несколько дней от начала курса АБТ, но иногда появляется лишь через несколько недель после ее окончания. Диарея обычно нетяжелая, не сопровождается болями в животе или лихорадкой. У большинства больных диарея прекращается даже без лечения после отмены АБ, но иногда может протекать более упорно или давать рецидивы. При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка толстой кишки (СОТК) выглядит несколько гиперемированной и отечной, иногда отмечают единичные петехиальные эрозии.

Геморрагический колит этиологически связан с *C. difficile* или *K. oxytoca* [10]. Он проявляется многократным водянистым стулом, впоследствии с примесью крови, сопровождающимся приступообразными болями в животе. Температура обычно нормальная или субфебрильная. Эндоскопически обнаруживают отечную, гиперемированную СОТК с множественными геморрагическими эрозиями, локализующимися как бы на возвышениях. Гистологическая картина неспецифична и характеризуется воспалительной инфильтрацией lamina propria с примесью нейтрофилов, микроэрозиями, повреждением крипт с уменьшением продукции слизи.

ПМК обусловлен *C. difficile*, которая вырабатывает токсины А и В. Почти все штаммы *C. difficile* продуцируют оба токсина, реже – только токсин В. Токсины *C. difficile* повреждают актин микроворсинок энтероцитов, вследствие чего усиливается парацеллюлярная проницаемость кишечного эпителия, происходит потеря ионов хлора из клеток. Кроме того, токсины вызывают воспалительную реакцию СОТК с продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов и субстанции Р. Результатом этого процесса являются выраженная нейтрофильная инфильтрация стенки кишки и формирование псевдомембран на поверхности слизистой оболочки [11].

В 95% случаях ПМК манифестирует тяжелой диареей 4–10 раз в день, стул может быть водянистым, светлым или зеленоватым с большим количеством слизи и прожилками крови. В 70% диарея сопровождается тенезмами, в 26% – повышением температуры, могут быть небольшая потеря массы тела, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия [12]. Иногда диарея отсутствует, и заболевание проявляется токсическим мегаколоном или илеусом, может быть небольшой асцит.

Эндоскопическая картина ПМК обычно очень характерна: на поверхности отечной гиперемированной СОТК обнаруживают желтовато-белые выступающие бляшки диаметром от 2 до 20 мм. Гистологически выявляют поверхностный некроз СОТК с экссудатом лейкоцитов и фибрина, перемешанных со слизью. Крипты заполнены слизью, в собственной пластинке выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами.

При более легком течении ПМК типичные бляшки эндоскопически могут не обнаруживаться, поэтому гистологическое исследование приобретает особую важность, так как и в этих случаях удается выявить очаговые некрозы эпителия с фибринозно-лейкоцитарным экссудатом. При очень тяжелом ПМК эндоскопическая картина может напоминать ишемический колит или болезнь Крона с формированием глубоких язв под фибрином, что требует тщательной дифференциальной диагностики с этими заболеваниями [13].

В ряде случаев у детей *C. difficile* может стать причиной рецидивирующей или хронической диареи, повторных кишечных колик или других гастроинтестинальных симптомов, которые могут сопровождаться плохим аппетитом и задержкой роста [14]. Повышенный риск клостридиоза имеют дети с болезнью Пиршпрунга, синдромом короткой кишки, синдромом кишечной псевдообструкции, больные муковисцидозом. Возможно развитие клостридиального колита на фоне воспалительных заболеваний кишечника: болезни

Крона и язвенного колита, что вызывает трудности в интерпретации симптомов и может приводить к разнотолковным тяжелым осложнениям.

Осложнениями ПМК у детей могут быть потеря белка [14], ректальный пролапс [15], хронический остеомиелит [16], токсический мегаколон, перфорация кишки и некротический энтероколит [17].

Диагностика

Появление диареи на фоне или после курса АБ требует уточнения ее этиологии. С этой целью проводят посев кала на ряд питательных сред, в том числе культивирование в аэробных и анаэробных условиях. Для посева на *C. difficile* используют циклосерин-цефокситин-фруктозный агар. Бактериологический метод имеет ограниченную чувствительность (78%) и требует наличия хорошо оснащенной лаборатории, что не всегда возможно на практике. Поэтому для диагностики клостридиоза все большую распространенность приобретает иммуноферментный метод обнаружения токсинов А и В в кале. Его чувствительность колеблется от 76 до 96%, специфичность – от 94 до 100% [5]. Учитывая вероятность обнаружения у пациента лишь одного из токсинов, рекомендуется каждый раз исследовать кал на оба из них.

Учитывая многообразие причин диареи у детей, даже при обнаружении *C. difficile* или высева других возможных возбудителей ААД, в каждом случае необходим тщательный анализ клинико-анамнестических данных и результатов дополнительных исследований для установления точной этиологии диареи у ребенка.

Лечение и профилактика

В случае появления диареи на фоне курса АБТ, если возможно, необходимо отменить данный АБ. При любой из клинических форм ААД показано назначение пробиотиков, в случае необходимости продолжения АБТ по поводу основной патологии производят смену АБ на менее опасный. Выбор АБ в этой ситуации может зависеть как от чувствительности микрофлоры, вызвавшей основное заболевание, так и от этиологии ААД. При предполагаемой роли условно-патогенных аэробов, в частности *K. oxytoca*, рекомендуются аминогликозиды II поколения парентерально (амикацин 10 мг/кг) или нитрофураны (нифурател 15 мг/кг), при кандидозе – флуконазол (10 мг/кг внутрь или внутривенно) или натамицин (100 мг 2 раза в день внутрь), при клостридиозе – метронидазол (20 мг/кг внутрь или внутривенно) или ванкомицин (40 мг/кг внутрь). В случае резистентности *C. difficile* к метронидазолу или ванкомицину возможно назначение рифаксимины в дозе 20 мг/кг внутрь. При этом АБ назначают совместно с пробиотиком.

Среди известных пробиотиков только два доказали свою эффективность в лечении ААД: *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) и *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Однако сравнительные данные по изучению результатов лечения ААД этими пробиотиками показали, что *S. boulardii* превосходит LGG по эффективности: устранение симптомов диареи на фоне лечения *S. boulardii* было достигнуто у 95% больных, в то время как при лечении LGG – у 80%, рецидивы же диареи наблюдались после отмены LGG у 50% больных, а после курса *S. boulardii* – только у 5% [5]. Монотерапия ААД *S. boulardii* не уступает по эффективности лечению метронидазолом или ванкомицином, а по отдаленным результатам и вероятности рецидивов – превосходит таковое [5].

В эксперименте антимикробное действие лиофилизированных *S. boulardii* было продемонстрировано в отношении множества патогенных микроорганизмов, вирусов, грибов и простейших: Rotavirus, *C. difficile*, *Candida albicans*, *Candida crusei*, *K. oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *S. aureus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Столь широкий круг

действия позволяет использовать *S. boulardii* как для лечения острых диарей, так и для устранения практических всех возможных возбудителей ААД [18, 19]. *S. boulardii* обладают природной антибиотикоустойчивостью, что позволяет назначать Энтерол® уже на фоне лечения АБ. Они обладают природной устойчивостью к соляной кислоте и другим секретам и ферментам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что позволяет беспрепятственно достигать любых отделов кишечника и активно функционировать в нем. *S. boulardii* продуцирует особую протеазу 54kDa, которая ингибирует действие токсинов *C. difficile* А и В в СОТК [20]. Благодаря маннозе, присутствующей в высокой концентрации на клеточной мембране *S. boulardii*, патогенные бактерии крепко прилипают к дрожжевой клетке, взаимодействуя с лектиновыми рецепторами (адгезинами), и выводятся из кишечника наружу. Этот механизм предотвращает адгезию патогенных бактерий к СОТК [21].

S. boulardii снижают гиперсекрецию воды и электролитов, вызываемую энтеротоксинами патогенных бактерий, высвобождая белок 120 kDa, который подавляет стимуляцию аденилатциклазы, тем самым снижая продукцию циклического аденозинмонофосфата и секрецию хлоридов и жидкости [22]. Кроме того, *S. boulardii* тормозят процессы фосфорилирования и распада белков, уменьшая вероятность экссудации и потери белка [22]. *S. boulardii* способствуют сохранению плотности межклеточных соединений кишечного эпителия, препятствуя фосфорилированию легких цепей миозина, поддерживая таким образом целостность СОТК [23]. Лиофилизированные *S. boulardii* выделяют полиамины спермин и спермидин – гормоноподобные субстанции, стимулирующие регенерацию кишечного эпителия [24]. Это сопровождается повышением ферментативной активности кишечника за счет стимуляции выработки мембранных ферментов: лактазы, сахарозо-изомальтазы, мальтазы [24], а также усилением всасывания посредством усиления работы транспортного канала SGLT-1, обеспечивающего совместное всасывание натрия и глюкозы [24]. *S. boulardii* оказывает стимулирующее действие на местную иммунную систему кишечника, усиливая секрецию секреторного иммуноглобулина А [24]. Одновременно происходит подавление митоген-активируемой протеинкиназы ядерного провоспалительного белка NF-κB с соответствующим снижением продукции провоспалительных цитокинов [25] и окиси азота, местного сосудорасширяющего медиатора. *S. boulardii* участвуют в метаболизме углеводов, увеличивая пул короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, масляной и пропионовой, усиливая тем самым энергообеспечение и регенерацию эпителия и способствуя росту собственной индигенной бифидофлоры [26]. Столь мощное комплексное воздействие *S. boulardii* на все звенья патогенеза диареи объясняет высокую эффективность Энтерола при ААД и других диарейных заболеваниях и выводит *S. boulardii* из общего ряда пробиотиков, позволяя рассматривать его в качестве биотерапевтического агента с широким потенциалом лечебных свойств.

Энтерол® назначается детям в дозе от 200 до 1000 мг в сутки в зависимости от возраста, курс может составлять от 10 до 30 дней. J.Buts и соавт. [27] показал высокую эффективность *S. boulardii* в дозе 500 мг/сут в течение 15 дней у 19 детей в возрасте от 2 до 32 мес с хронической диареей, ассоциированной с *C. difficile*. Исчезновение симптомов диареи было достигнуто у 94,7%, отрицательный ответ на токсин В *C. difficile* – у 84,2% детей, побочных реакций не было. В исследовании C.Costas и соавт. [28] *S. boulardii*, назначенные в дозе 50 мг/кг в течение 30 дней, оказали благопри-

ятное действие на формирование кишечного биоценоза 87 недоношенных детей, получавших энтеральное питание.

С целью профилактики ААД следует продумывать необходимость АБТ и оптимальный выбор АБ. С первого дня приема АБ целесообразно сопровождать его приемом Энтерола на протяжении всего курса АБТ и как минимум в течение недели после ее окончания.

При рецидивирующем течении клостридиальной диареи обсуждается вопрос о целесообразности фекальной трансплантации. У взрослых этот метод оказался весьма эффективным: уже после одного введения наблюдается стойкое исчезновение симптомов у 89% больных. Есть первые результаты исследований у детей, которые также обнадеживают, но педиатры относятся к фекальной трансплантации с большей осторожностью, поскольку отдаленные ее последствия пока неизвестны.

Литература/References

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 573–81.
2. Beaugerie L, Flabault A, Barbut F et al. Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 905–12.
3. Boubnik Y. Microflora and diarrhoea: antibiotic-associated diarrhoea. In: Rambaut JC, Buts JP, eds. *Gut Microflora*. Paris: John Libbey Eurotext, 2006; p. 181–97.
4. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2,462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43–50.
5. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 220–31.
6. Delmee M, Verellen G, Avesani V et al. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 36–40.
7. Larson HE, Barclay FE, Honour P et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 1982; 146: 727–33.
8. Ferroni A, Merckx J, Ancelle T et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 928–33.
9. Buts JP. The clinical significance of *Clostridium difficile* infections in infants and children. In: Rambaut JC, LaMont JT. *Updates of Clostridium difficile*. Paris: Springer-Verlag, 1996; p. 29–36.
10. Benoit R, Danquechin DE, Loulergue J et al. Diarrhoea post-antibiotic: role de *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 860–4.
11. Lamont J. Recent advances in the structures and function of *Clostridium difficile* toxins. In: Rambaut JC, LaMont JT. *Updates of Clostridium difficile*. Paris: Springer-Verlag, 1996; p. 72–86.
12. Price AB. Pseudomembranous colitis. In: Wright R, ed. *Recent advances in gastroenterology*. London: WB Saunders, 2005; p. 15–172.
13. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med* 2000; 161 (525): 5–33.
14. Cooperstock M. *Clostridium difficile* in infants and children. In: Rambaut JC, Ducluzeau R, eds. *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. Paris: Springer-Verlag, 1990; p. 81–94.
15. Harris PR, Figueroa-Colon R. Rectal prolapse in children associated with *Clostridium difficile* infection. *Ped Infect Dis J* 1995; 14: 78–80.
16. Garlani MJ, Murray JC, Morad AB et al. Chronic osteomyelitis caused by *Clostridium difficile* in an adolescent with sickle cell disease. *Ped Infect Dis J* 1996; 15: 1054–6.
17. Thomas DFM, Fernie DS, Bayston R et al. *Clostridium* toxins in neonatal necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child* 1984; 59: 270–83.
18. Cetina-Sauri G, Sierra Basto G. Therapeutic evaluation of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Annales de Pediatrie* 1994; 41 (6): 397–400.
19. Castaneda C, Garcia E, Santa Cruz M et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatria* 1995; 2: 12.
20. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 12: 5225–32.
21. Gedeke BR. Adherence of *E. coli* serogroup O-157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses* 1999; 42 (4): 261–4.
22. Cherubica D, Daban S, Mograbi B et al. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun* 2000; 68: 5998–6004.
23. Daban S, Dalmaso G, Imbert V et al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003; 72 (2): 766–73.
24. Buts JP, Bernasconi P, van Craynest MP et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res* 1986; 20: 192–6.
25. Sougioltsis S. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-κB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 2: 23.
26. Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids. Influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microb Ecol Health Dis* 2002; 14: 220–7.
27. Buts JP, Corbier G, Delmee M. *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile*-associated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 419–25.
28. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003; 11: 89–96.

Сведения об авторе

Корниенко Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО СПбГПМУ.

E-mail: elenkornienk@yandex.ru