

Антибіотикоасоційована діарея, що зумовлена *Clostridium difficile*

В. Д. Москалюк, І. В. Рудан, І. В. Баланюк, О. В. Мироник, М. О. Андрущак

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – вивчити антибіотикоасоційовані діареї, що зумовлені *Clostridium difficile* (CDI).

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень щодо антибіотикоасоційованих діарей, що викликані *C. difficile*.

Результати. Незважаючи на зусилля медиків щодо покращення профілактики та лікування інфекції *C. difficile*, вона залишається актуальною як у медичних закладах, так і серед населення. В останні роки трансплантація фекальної мікробіоти виникла як безпечна та дуже ефективна стратегія лікування рецидивної інфекції *C. difficile*. Наступне удосконалення трансплантації фекальної мікробіоти, ймовірно, стане стандартом догляду за періодичними інфекціями. Незважаючи на те, що антибіотикотерапія та дезінфекція в установах охорони здоров'я залишаються важливими для контролю за інфекцією, ефективні пробіотики та вакцинація стануть важливими інструментами для профілактики інфекції CDI в майбутньому. До цього часу інфекція *C. difficile* залишатиметься загальноприйнятим і дуже болісним наслідком застосування антибіотиків. Патогенні штами *C. difficile* утворюють 2 білкових екзотоксини: токсин А і токсин В, які спричиняють ушкодження слизової оболонки кишечника та запалення. Інфекція може бути асимптоматичною, викликати легку діарею або тяжкий псевдомембранозний коліт. Якщо діарея та коліт є вираженими або постійними, то препаратами вибору є метронідазол і ванкомицин. CDI є анаеробною грам-позитивною, спороутворювальною, токсинопродукувальною бацилою, що передається серед людей через фекально-оральний механізм. У США *C. difficile* є найчастіше реєстрованим нозокоміальним збудником. У 2011 р. виявили 453 000 випадків інфекції *C. difficile* та 29 000 випадків смерті, що пов'язані з інфекцією *C. difficile*.

Висновки. Нині захворюваність на *C. difficile*-інфекцію зросла, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків. Антибіотикоасоційовані діареї, зумовлені CDI, посідають одне з перших місць у структурі захворюваності та летальності серед інфекційних діарей, що становлять серйозну проблему терапії в умовах стаціонара та серед населення. За останні кілька років *C. difficile*-інфекція стала більш поширеною та супроводжується тяжким перебігом.

Ключові слова:

діарея, *C. difficile*, слизова оболонка кишечника, діагностика, лікування, профілактика.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 729–733

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141730

E-mail:

balyanyk85@gmail.com

Антибиотикоассоциированная диарея, обусловленная *Clostridium difficile*

В. Д. Москалюк, И. В. Рудан, И. В. Баланюк, Е. В. Мироник, М. А. Андрущак

Цель работы – изучить антибиотикоассоциированные диареи, обусловленные *Clostridium difficile*.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ специализированной литературы и исследований по поводу антибиотикоассоциированных диарей, вызываемых *C. Difficile* (CDI).

Результаты. Несмотря на согласованные усилия по улучшению профилактики и лечения инфекции *C. difficile*, она остается серьезной проблемой как в лечебных заведениях, так и среди населения. В последние годы трансплантация фекальной микробиоты возникла как безопасная и очень эффективная стратегия лечения рецидивирующей инфекции. С дальнейшим совершенствованием микробная трансплантация фекалий, скорее всего, станет стандартом ухода за периодическими инфекциями. Несмотря на то, что антибиотикотерапия и дезинфекция в учреждениях здравоохранения остаются важными для контроля за инфекцией, эффективные пробиотики и вакцинация станут важными инструментами для профилактики инфекции CDI в будущем. До этого времени инфекция *C. difficile* будет продолжать оставаться общепринятым и очень болезненным последствием применения антибиотиков. Патогенные штаммы *C. difficile* образуют два белковых экзотоксина: токсин А и токсин В, вызывающие повреждение слизистой оболочки кишечника и воспаление. Инфекция может быть асимптоматической, вызывать легкую диарею или тяжелый псевдомембранозный колит. Если диарея и колит являются выраженными или постоянными, то препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин. CDI – анаэробно-грам-положительная, спорообразующая, токсинпродуцирующая бацилла, которая передается среди людей через фекально-оральный механизм. В США CDI является наиболее часто зарегистрированным нозокоміальным возбудителем. В 2011 г. диагностировали 453 000 случаев инфекции *C. difficile* и 29 000 случаев смерти, связанных с инфекцией *C. difficile*.

Выводы. Заболеваемость *C. difficile*-инфекцией возросла, что связано с широким и часто неконтрольным применением антибиотиков. Антибиотикоассоциированные диареи, обусловленные CDI занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и летальности среди инфекционных диарей и представляют серьезную проблему терапии в условиях стационара и среди населения. *C. difficile*-инфекция стала все более распространенной и сопровождается усилением тяжести течения за последние несколько лет.

Ключевые слова:

диарея, *C. difficile*, слизистая оболочка кишечника, диагностика, лечение, профилактика.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 729–733

Antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*

V. D. Moskaliuk, I. V. Rudan, I. V. Balaniuk, O. V. Myronyk, M. O. Andrushchak

Objective: To study antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*.

Materials and methods: a retrospective and prospective analysis of literature and studies on *C. difficile* infection and antibiotic-associated diarrhea was conducted.

Results. *C. difficile* infection remains a serious challenge both in hospitals and among the population despite the concerted efforts to improve its prevention and treatment. In recent years, fecal microbiota transplantation has developed as a safe and

Key words:

diarrhea, *Clostridium difficile*, intestinal mucosa, diagnosis, treatment, prevention.

effective treatment strategy for recurrent infections. With further improvement the fecal microbiota transplantation is likely to become the standard of periodic infections care. Although antibiotic therapy and disinfection in health care facilities remain important for infection control, effective probiotics and vaccination will be the important tools for prevention of *C. difficile* infection in the future. *C. difficile* infection would continue to be a common and very painful consequence of antibiotics use until that time. Pathogenic *C. difficile* strains produce two protein exotoxins, toxin A and toxin B, which cause the intestinal mucosa damage and inflammation. The infection can be asymptomatic, cause mild diarrhea or severe pseudomembranous colitis. The first step is discontinuation of antibiotic that causes diarrhea. If diarrhea and colitis are severe or persistent, then the first choice drugs are metronidazole and vancomycin. *Clostridium difficile* is an anaerobic Gram-positive, spore forming, toxin-producing bacillus that is transmitted via the fecal-oral route. In the United States *C. difficile* is the most frequently reported nosocomial pathogen. There were 453.000 incidences of *C. difficile* infection diagnosed in 2011 and 29.000 deaths were associated with *C. difficile* infection.

Conclusions. Up to date, the incidence of *C. difficile* infections has increased due to excessive and often inappropriate use of antibiotics. It should be noted that antibiotic-associated diarrheas due to *C. difficile* rank among the first in the structure of infectious diarrheas morbidity and mortality and are also a serious challenge to therapy in the hospital environment and among the population. *C. difficile* infection has become an increasingly common and accompanied by a higher severity over the past few years.

Широке застосування антибіотиків в останні роки стало причиною різкого зростання в усіх країнах світу, і в Україні також, захворюваності на *C. difficile*-інфекцію (CDI). Поширення цієї хвороби набуло загрозливих масштабів, турбує збільшення питомої частки тяжких форм, зростання показників летальності [1,2].

Діарею, асоційовану з CDI, спостерігають у 10–30 % усіх випадків антибіотикоасоційованої діареї (ААД). Характеризується розвитком антибіотикоасоційованого коліту – запального захворювання товстої кишки, яке клінічно варіює від короткочасної діареї до тяжких форм з утворенням фібринозних бляшок на слизовій оболонці кишки [3,4].

CDI колонізує товсту кишку в 5 % здорових осіб, але може викликати внутрішньолікарняну інфекцію. У пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, вона виявляється у 20 % випадків і має безсимптомний перебіг. Механізм передачі збудника – фекально-оральний. Наприкінці 4-тижневого перебування у стаціонарі 50 % хворих інфікуються CDI. Спори цього патогена доволі поширені в госпітальному середовищі (приміщення, обладнання, носійство в персоналу і пацієнтів) і можуть зберігатися до 40 днів після виписки хворого. CDI – грампозитивний, спороутворювальний, анаеробний мікроорганізм. Для розвитку діареї, зумовленої CDI, необхідне поєднання двох умов: зміни складу нормальної мікрофлори кишечника та інфікування патогеном з ендogenous джерела [5,6].

Мета роботи

Вивчити антибіотикоасоційовані діареї, що зумовлені *C. difficile*.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень з приводу антибіотикоасоційованих діарей, що зумовлені *C. difficile*.

Результати

Незважаючи на те, що є понад 400 штамів CDI, захворювання спричинюють лише ті з них, які продукують токсини. Патогенні штами CDI виробляють токсин А (ентеротоксин, котрий зумовлює патологічні зміни тов-

стої кишки) та токсин В (цитотоксин).

Токсин А порушує зв'язок клітин слизової оболонки товстого кишечника з основною мембраною та ушкоджує війчастий епітелій.

Токсин В спричинює апоптоз, і його цитотоксичний ефект у 1000 разів вираженіший, ніж у токсину А. Обидва токсини стимулюють макрофаги й моноцити, що за посередництва інтерлейкіну-8 зумовлює нейтрофільну інфільтрацію тканин. Прозапальна, дезагрегуюча дія токсинів А і В призводить до чималого підвищення проникності слизової оболонки кишечника [7].

Для розвитку діареї, що зумовлена CDI, необхідна наявність тригерних чинників, якими здебільшого є антибіотики (ампіцилін, кліндаміцин, лінкоміцин, цефалоспорино III покоління) [8,9]. Значення антибактеріальних засобів у патогенезі діареї зводиться до пригнічення нормальної мікрофлори кишечника, зокрема до різкого зниження нетоксигенних клостридій і створення умов для розмноження умовно-патогенного мікроорганізму CDI [10–12].

Навіть одноразове приймання антибіотика може бути поштовхом до розвитку цього захворювання. Але діарея, що спричинена інфекцією CDI, може виникати і в разі відсутності антибіотикотерапії, за інших умов, коли відбувається порушення нормального мікробного біоценозу: в похилому віці, в пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію (на тлі застосування цитостатиків та імунодепресантів), при кишковій обструкції, на тлі хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту, при порушеннях кровопостачання кишечника (ішемічний коліт, шоківі стани), на тлі серцевої недостатності, у хворих, які перенесли оперативне втручання на органах черевної порожнини, при прийманні антисекреторних препаратів (зокрема інгібіторів протонної помпи), нейролептиків, проносних препаратів [13–15].

Клініка коліту, асоційованого з CDI, характеризується появою симптомів під час курсу антибіотикотерапії або через 1–10 днів після припинення лікування. Можливий більш віддалений розвиток коліту через 6–8 тижнів після приймання антибактеріальних препаратів. На відміну від ідіопатичної ААД, ризик розвитку клостридій-асоційованого коліту не залежить від дози антибіотика. У більшості пацієнтів захворювання перебігає відносно легко у вигляді водянистої діареї до 10 разів на добу з переймоподібним боєм у животі, що супроводжується підвищенням температури тіла до

38 °С, помірно вираженою дегідратацією та лейкоцитозом. У разі тяжкого перебігу антибіотикоасоційованого коліту частота дефекацій досягає 15–20 разів на добу, випорожнення з домішками крові, слизу, гною.

Варіантом тяжкого перебігу захворювання є псевдомембранозний коліт, який становить 10 % усіх випадків ААД, що зумовлені CDI. При псевдомембранозному коліті спостерігають лихоманку, що досягає 38,5–40,0 °С, помірний або інтенсивний біль у животі переймоподібного або постійного характеру. У крові відзначають нейтрофільний лейкоцитоз ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), в окремих випадках – лейкомоїдну реакцію. Виникає тяжка дегідратація. При вираженій ексудації та значній втраті білка з калом розвиваються гіпоальбумінемія та набряки [16]. У зв'язку з тим, що CDI не має інвазивних властивостей, дуже рідко реєструють позакишкові прояви захворювання. Описані випадки розвитку реактивного поліартриту з залученням великих суглобів, абсцесу селезінки й остеомієліту, що були зумовлені вторинною бактеріальною інфекцією. У разі прогресування хвороби можуть розвинути такі ускладнення, як токсичний мегаколон, перфорація стінки товстої кишки з розвитком перитоніту, інфекційно-токсичний шок. У 3 % хворих на ААД спостерігають фульмінантний перебіг псевдомембранозного коліту. Перебіг цієї форми коліту нагадує холеру, характеризується дуже різким розвитком зневоднення протягом кількох годин, високим ризиком розвитку тяжких життєво небезпечних ускладнень (перфорація, мегаколон). У випадку відсутності лікування летальність при псевдомембранозному коліті досягає 15–30 % [17,18].

Основним методом специфічної діагностики, за допомогою якого сьогодні підтверджують діагноз CDI, є імуноферментний аналіз для виявлення токсинів А і В у фільтратах калу. Перевагами тесту є раннє отримання результатів (через 2–3 год), висока специфічність (93–100 %). Чутливість методу становить 63–89 % [19,20]. Крім того, для виявлення токсинів у копрофільтраті деякі лабораторії використовують імуноблотинг і полімеразну ланцюгову реакцію. Як «золотий стандарт» діагностики інфекції, що зумовлена CDI, запропоновано високочутливий і специфічний метод визначення токсину В із використанням тканинного біоптату. При цьому можна кількісно оцінити цитотоксичну дію фільтрату фекалій на тканинну культуру. Проте застосування цього методу економічно невиправдане, він використовується лише в окремих лабораторіях, а його результати можуть бути отримані тільки через 48 год. Установити діагноз псевдомембранозного коліту дає змогу також отримати культуру CDI із фекалій пацієнта. Але цей метод не дає можливості ідентифікувати токсинопродукувальні штами CDI, а отже не містить діагностичної інформації для клініциста, хоча використовується для типування штамів мікроорганізму при спалахах госпітальних інфекцій [21,22].

Особливе місце у встановленні діагнозу CDI посідає колоноскопія. У місці ураження спостерігають набряк, гіперемію, рихлість слизової. Як правило, такі зміни спостерігають у дистальних відділах товстої кишки, хоча відомі випадки ізольованого ураження правих відділів ободової кишки. На тлі цих змін виявляють типові біло-жовті псевдомембранозні бляшки розміром

до 1,5–2,0 см, під якими розташовані точкові некрози та виразки. Під час морфологічного дослідження біоптатів товстої кишки типово спостерігають ділянки некрозу епітелію, бляшки, представлені фібрином, інфільтровані поліморфноядерними лейкоцитами, при цьому збережені нижні відділи крипт [23].

Першим кроком лікування цих хворих є відміна антибіотика, який спричинив хворобу. Вже це при легких формах може запобігти прогресуванню захворювання.

Етіотропна терапія полягає в призначенні антибактеріальних засобів, до яких чутливий CDI. Це ванкоміцин і метронідазол. Ванкоміцин погано всмоктується в кишечнику, при пероральному прийманні його концентрація швидко наростає. Призначається по 125 мг 4 рази на добу протягом 10–14 днів. Препаратом вибору є метронідазол по 500 мг 4 рази на добу протягом 7–10 днів. Якщо через 3–5 днів відсутній відчутний клінічний ефект від лікування, то ванкоміцин поєднують з метронідазолом. Вкрай важлива патогенетична терапія, особливо в пацієнтів із тяжкими формами захворювання. Основні її напрями: корекція водно-електролітних розладів і білкового обміну, відновлення нормального складу кишкової мікрофлори, скріплення токсину CDI.

Серйозною проблемою CDI є рецидивний перебіг. Ризик рецидиву після перенесеної первинної CDI становить 20 %. Ризик другого та наступного рецидивів збільшується до 60–65 % [21–23]. Причиною рецидивного перебігу CDI є труднощі у відновленні мікробіоти, нездатність забезпечити адекватну імунну відповідь.

Після першого рецидиву використовують ті самі схеми лікування, що і при первинній хворобі.

Другий і наступний рецидиви хвороби можуть бути складними для лікування, передусім через стійкість спор у кишечнику чи довкіллі, а також нездатність забезпечити адекватну імунну відповідь. Крім того, спори збудника стійкі до антибіотиків, вони можуть залишатися у шлунково-кишковому тракті і, можливо, зумовлюють рецидив захворювання після лікування та ерадикації вегетативних форм CDI.

Другий рецидив можна лікувати фідаксоміцином (200 мг двічі на день протягом 10 днів) або шляхом схеми ванкоміцину. Останні дані свідчать, що фідаксоміцин може бути ефективнішим, ніж ванкоміцин для запобігання наступних епізодів CDI після початкового рецидиву [23].

При виражених водно-електролітних розладах терапія має бути доволі інтенсивною. Регідратацію проводять під контролем діурезу, величин центрального венозного тиску. Призначають розчини типу лактасолу, Гартмана, Рінгера. Після нормалізації діурезу під контролем іонограми вводять хлорид натрію для усунення гіпокаліємії. При порушеннях білкового обміну переливають плазму, альбумін. Якщо дегідратація виражена помірно, можна призначати регідратацію перорально розчином регідрону тощо. Після поліпшення стану хворого, зменшення частоти проносу, проведення курсу етіотропної терапії показано лікування пробіотиками для нормалізації кишкового біоценозу. Курс лікування одним із препаратів має бути 20–25 днів, дози вищими, ніж при ліванні звичайного дисбіозу: колибактерин 6–10 доз двічі на день, біфідумбактерин і біфікол по 10 доз двічі на день [24,25].

Численні дослідження показали, що трансплантація фекальної мікробіоти (fecal microbiota transplantation, FMT) ефективна в лікуванні та запобіганні рецидивам кишкових інфекцій, які викликані бактеріями CDI. Захворювання прямої кишки часто виникає при порушенні мікрофлори кишечника через приймання антибіотиків, коли найчастіше спостерігають тяжку діарею, нудоту та блювання.

В останні роки активно здійснюють клінічні дослідження з трансплантації фекальної мікробіоти. Так, у 2012 р. дослідники з лікарні імені Генрі Форда виконали дослідження за участю 49 пацієнтів, які страждали від тяжкої рецидивної діареї, що викликана *C. difficile*. Цей метод лікування діареї вже понад півстоліття відомий у світі, є майже 500 наукових публікацій, що доводять його ефективність, однак оформлені за всіма правилами клінічні випробування методу FMT почалися нещодавно [26].

Основою профілактики CDI є запобігання внутрішньолікарняній передачі збудника. Ізоляція хворих на CDI обов'язкова. Необхідно дотримуватися заходів особистої гігієни, адекватної обробки медичного устаткування та інструментарію, миття рук медичного персоналу та пацієнтів [27].

Висновки

1. Нині захворюваність на *C. difficile*-інфекцію зростає, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків.

2. Антибіотикоасоційовані діареї, що зумовлені *C. difficile*, посідають одне із перших місць у структурі захворюваності та летальності серед інфекційних діарей, становлять серйозну проблему терапії як в умовах стаціонара, так і серед населення.

3. За останні кілька років CDI стала поширенішою та супроводжується тяжким перебігом.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити вивчення захворюваності на антибіотикоасоційовані діареї, зумовлені *C. difficile*, особливостей перебігу та виникнення ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Москалюк В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Рудан І. В., асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Баланюк І. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Мироник О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрушак М. О., асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Москалюк В. Д., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский

государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Рудан И. В., ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Баланюк И. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Мироник Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Андрушак М. А., ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Moskaliuk V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Rudan I. V., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Balaniuk I. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Myronyk O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Andrushchak M. O., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

Список літератури

- Богун Л.В. Антибиотикоассоциированная диарея / Л.В. Богун // Клиническая антибиотикотерапия. – 2006. – №3. – С. 40–43.
- Корнеева О.Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №3. – С. 65–70.
- Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи / В.А. Малов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – №1. – С. 185–197.
- Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. – 2007. – №6. – С. 467–473.
- Малов В.А. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника / В.Л. Малов // Врач. – 2000. – №10. – С. 16–19.
- Анастасий Н.А. Антибиотикоассоциированная диарея: проблемы диагностики / Н.А. Анастасий, Д.Н. Дударь // Клінічна імунологія. – 2011. – №2(41). – С. 56–58.
- Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики / О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – №5. – С. 82–86.
- Петрук М. Н. Псевдомембранозный колит / М.Н. Петрук, С.П. Нешиотов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – №4. – С. 55–60.
- Копча В.С. Антибиотикоассоциированный дисбактериоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2007. – №3. – С. 87–96.
- Багрий М.М. Псевдомембранозный колит: клініко-морфологічний аналіз фатального випадку / М.М. Багрий // Архів клінічної медицини. – 2012. – №2(18). – С. 95–99.
- Тумак І.М. Діарея і псевдомембранозний коліт, зумовлені *Clostridium difficile* / І.М. Тумак // Медицина світу. – 2010. – №6. – С. 52–60.
- Hall I. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* / I. Hall, E. O'Toole // Am J Dis Child. – 1935. – №49. – С. 390–393.

- [13] Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F. Lessa, Y. Mu, W. Bamberg, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – №372. – Issue 9. – C. 825–834.
- [14] Hospital-acquired *Clostridium difficile* infections: estimating all-cause mortality and length of stay / E. Lofgren, D. Weber, D. Anderson, R. Moehring // *Epidemiology.* – 2014. – №25. – C. 570–574.
- [15] Rupnik M. Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? / M. Rupnik // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2007. – №13. – C. 457–459.
- [16] Jangi S. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life / S. Jangi, J. Lamont // *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – №51. – C. 2–7.
- [17] Viscidi R. Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile* / R. Viscidi, B. Laughon, R. Yolken // *J. Infect. Dis.* – 1983. – №148. – C. 93–100.
- [18] Collignon A. *Clostridium difficile* carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains / A. Collignon // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – №55. – C. 1209–1215.
- [19] Eglow R. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor / R. Eglow, C. Pothoulakis, S. Itzkowitz // *J. Clin. Invest.* – 1992. – №90. – C. 822–829.
- [20] O'Connor J. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain / J. O'Connor, S. Johnson, D. Gerding // *Gastroenterology.* – 2009. – №136. – C. 1913–1924.
- [21] An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile* / L. McDonald, G. Killgore, A. Thompson, et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – №353. – C. 2433–2439.
- [22] Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* type 027/NAP1 / T. Akerlund, M. Unemo, I. Persson, et al. // *J Clin Microbiol.* – 2008. – №46. – C. 1530–1533.
- [23] A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality / V. Loo, L. Poirier, M. Miller, et al. // *N Engl J. Med.* – 2005. – №353. – C. 2442–2449.
- [24] Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe / M. Warny, J. Pepin, A. Fang, et al. // *Lancet.* – 2005. – №366. – C. 1079–1084.
- [25] McFarland L. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease / L.V. McFarland, G. Elmer, C. Surawicz // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 1769–1775.
- [26] Transcutaneous immunization with *Clostridium difficile* toxin A induces systemic and mucosal immune responses and toxin A-neutralizing antibodies in mice / C. Ghose, A. Kalsy, A. Sheikh, et al. // *Infect Immun.* – 2007. – №75. – C. 2826–2832.
- [27] Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011 / A. Chitnis, R. Belflower, S. Holzbauer, et al. // *AMA Intern Med.* – 2013. – №173. – C. 1359–1355.
- [10] Bahrii, M. M. (2012) Pseudomembranozny kolit: kliniko-morfologichnyi analiz fatal'noho vpadku [Pseudomembranous colitis: clinical and morphological analysis of the fatal case]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, 2(18), 95–99. [in Ukrainian].
- [11] Tumak, I. M (2010) Diareia i pseudomembranozny kolit, zmovleni *Clostridium difficile* [Diarrhea and pseudomembranous colitis are due *Clostridium difficile*]. *Medytsyna svitu*, 6, 52–60. [in Ukrainian].
- [12] Hall, I. (1935). Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe. *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child.* 49, 390–393. doi: 10.1001/archpedi.1935.01970020105010.
- [13] Lessa, F., Mu, Y., Bamberg, W., Beldavs, Z., Dumyati, G., & Dunn, J., et al. (2015). Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *New England Journal Of Medicine*, 372(9), 825–834. doi: 10.1056/NEJMoa1408913.
- [14] Lofgren, E., Cole, S., Weber, D., Anderson, D., & Moehring, R. (2014). Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infections. *Epidemiology*, 25(4), 570–575. doi: 10.1097/EDE.000000000000119.
- [15] Rupnik, M. (2007). Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? *Clinical Microbiology And Infection*, 13(5), 457–459. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01687.
- [16] Jangi, S., & Lamont, J. (2010). Asymptomatic Colonization by *Clostridium difficile* in Infants: Implications for Disease in Later Life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(1), 2–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767.
- [17] Viscidi, R., Laughon, B., Yolken, R., Bo-Linn, P., Moench, T., Ryder, R., & Bartlett, J. (1983). Serum Antibody Response to Toxins A and B of *Clostridium difficile*. *Journal Of Infectious Diseases*, 148(1), 93–100. doi: 10.1093/infdis/148.1.93.
- [18] Rousseau, C., Poilane, I., De Pontual, L., Maherault, A., Le Monnier, A., & Collignon, A. (2012). *Clostridium difficile* Carriage in Healthy Infants in the Community: A Potential Reservoir for Pathogenic Strains. *Clinical Infectious Diseases*, 55(9), 1209–1215. doi: 10.1093/cid/cis637.
- [19] Eglow, R., Pothoulakis, C., Itzkowitz, S., Israel, E., O'Keane, C., Gong, D., et al. (1992). Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *Journal of Clinical Investigation*, 90(3), 822–829. doi: 10.1172/JCI115957.
- [20] O'Connor, J., Johnson, S., & Gerding, D. (2009). *Clostridium difficile* Infection Caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology*, 136(6), 1913–1924. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.073.
- [21] McDonald, L., Killgore, G., Thompson, A., Owens, R., Kazakova, S., Sambol, S., et al. (2005). An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2433–2441. doi: 10.1056/NEJMoa051590.
- [22] Akerlund, T., Persson, I., Unemo, M., Noren, T., Svenungsson, B., Wullt, M., & Burman, L. (2008). Increased Sporulation Rate of Epidemic *Clostridium difficile* Type 027/NAP1. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(4), 1530–1533. doi: 10.1128/JCM.01964-07.
- [23] Loo, V., Poirier, L., Miller, M., Oughton, M., Libman, M., Michaud, S., et al. (2005). A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile* – Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2442–2449. doi: 10.1056/NEJMoa051639.
- [24] Warny, M., Pepin, J., Fang, A., Killgore, G., Thompson, A., & Brazier, J., et al. (2005). Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *The Lancet*, 366(9491), 1079–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67420-X.
- [25] McFarland, L., Elmer, G. W., & Surawicz, C. M. (2002). Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(7), 1769–1775. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x.
- [26] Ghose, C., Kalsy, A., Sheikh, A., Rollenhagen, J., John, M., Young, J., et al. (2007). Transcutaneous Immunization with *Clostridium difficile* Toxin A Induces Systemic and Mucosal Immune Responses and Toxin A-Neutralizing Antibodies in Mice. *Infection And Immunity*, 75(6), 2826–2832. doi: 10.1128/IAI.00127-07.
- [27] Chitnis, A. S., Holzbauer, S. M., Belflower, R. M., Winston, L. G., Bamberg, W. M., Lyons, C., et al. (2013). Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*, 173(14), 1359–1367. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.7056.

References

- [1] Bogun, L. V. (2006) Antibiotikoassocirovannaya diareya [Antibiotic-associated diarrhea]. *Klinicheskaya antibiotikoterapiya*, 3, 40–43. [in Russian].
- [2] Korneyeva, O. N., & Ivashkin, V. T (2007) Antibiotikoassocirovannyj kolit: patomorfologiya, klinika, lechenie [Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 3, 65–70. [in Russian].
- [3] Malov, V. A. (2002) Antibiotikoassocirovannye diarei [Antibiotic-associated diarrhea]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 4(1), 185–197. [in Russian].
- [4] Shul'pekova, Yu. O. (2007) Antibiotikoassocirovannaya diareya [Antibiotic-associated diarrhea]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 6, 467–473. [in Russian].
- [5] Malov, V. A. (2000) Antibiotiko-associrovannye porazheniya kishechnika [Antibiotic-associated intestinal lesions]. *Vrach*, 10, 16–19. [in Russian].
- [6] Anastasij, N. A., & Dudar' D. N. (2011) Antibiotikoassocirovannaya diareya: problemy diagnostiki [Antibiotic-associated diarrhea: diagnostic problems]. *Klinichna imunologija*, 2(41), 56–58. [in Russian].
- [7] Shifrin, O. S., & Androsova, L. N. (2003) Antibiotikoassocirovannaya diareya: novye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki [Antibiotic-associated diarrhea: new opportunities for treatment and prevention]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 5, 82–86. [in Russian].
- [8] Petruk, M. N., & Neshitov, S. P. (2009) Pseudomembranozny kolit [Pseudomembranous colitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 4, 55–60. [in Russian].
- [9] Kopcha, V. S. (2007) Antybiotykoasotsiovaniy dysbakterioz kyshchynku: zahalna kharakterystyka ta mozhlyvosti suchasnoho