

DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-2.29

Л.П. Сакалош, М.М. Кісельова

ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Данила
Галицького»

УДК 616.34-008.314.-06:615.331]-036.1

У ФОКУСІ АНТИБІОТИК-АСОЦІЙОВАНА ДІАРЕЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Найпоширенішим ускладненням антибіотикотерапії є антибіотик-асоційована діарея (ААД). До факторів впливу на розвиток цієї патології належать: клас і кратність прийому антибіотика, вік пацієнта, тривалість госпіталізації, супутні соматичні захворювання та поєднане приймання препаратів, які знижують секрецію соляної кислоти шлунком. Патогенез ААД зумовлений зміною кишкової мікробіоти, надмірним ростом умовно-патогенних мікроорганізмів і прямою токсичністю ліків на кишківник. Менше 33% випадків ААД викликані *Clostridioides difficile*, тому важливим є ідентифікація інших патоген-етіологічних чинників. Лікування ААД є поетапним та потребує систематичного і комплексного підходу. Профілактика включає насамперед раціональне використання антибіотиків і дотримання працівниками закладів охорони здоров'я санітарно-гігієнічних норм.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея, *Clostridioides difficile*, діарейний синдром, коліт, ентерит.

Нераціональне та неконтрольоване застосування в клінічній практиці антибіотиків спричинило розвиток багатьох ускладнень, пов'язаних із порушенням гомеостазу нормальної мікробіоти людини. Найчастіше побічний ефект антибіотикотерапії проявляється розвитком діарейного синдрому, що є віддзеркаленням дисбалансу в кишковій мікрофлорі.

Антибіотик-асоційована діарея (ААД) — це ≥ 3 епізодів неоформлених випорожнень протягом ≥ 2 послідовних днів, які виникають на тлі або протягом 2 міс. після застосування антибактеріальних засобів [1, 2].

ААД маніфестує в 5-35% осіб, які приймали протимікробні препарати, і її прояви залежать від класу антибіотиків, які отримував пацієнт, його стану здоров'я та впливу збудника, з приводу якого призначено антибіотик [3]. Клінічно синдром ААД може коливатися від легкого, самообмежуваного захворювання до фульмінантної форми з розвитком псевдомембранозного коліту, токсичного мегаколону і/або перфорації кишок [4, 5].

Перші випадки коліту з діарейним синдромом, пов'язаного з прийомом антибіотиків, були описані в 1950-1960 роках і найчастіше виявлялися при лікуванні станів, спричинених *Staphylococcus aureus*. Відкриття епохи антибіотик-асоційованої інфекції, викликані *Clostridioides difficile*, припадає на початок 1970-х років зі спалахом документально зафіксованої епідемії кліндаміцин-асоційованого псевдомембранозного коліту [6].

За оцінками різних досліджень, щороку спостерігається майже півмільйона випадків

кlostридіальної кишкової інфекції, тому її відносять до найпоширеніших бактеріальних інфекцій у світі [7]. Водночас багатоцентрові дослідження свідчать, що лише третина (менше 33%) ААД пов'язана з інфікуванням *Clostridioides difficile* (CDI), що вказує на можливу наявність інших етіологічних чинників цієї патології.

Мета огляду — переглянути наявні дані та отримати краще розуміння різних патофізіологічних механізмів розвитку ААД із залученням у процес не тільки *Clostridioides difficile*, а й інших можливих етіологічних чинників; розглянути сучасні стратегії лікування та профілактики розвитку ААД.

Матеріал і методи. У Medline через бази даних Ovid і Pubmed було здійснено комплексний пошук літератури за ключовими словами: *Clostridioides difficile*, *difficile*, діарея, діарея, пов'язана з антибіотиками, ААД, коліт, ентерит, псевдомембранозний коліт, кlostридіальна інфекція, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Candida* та *Clostridioides perfringens*. Список було додатково звужено після визначення релевантності отриманих даних.

Результати та їх обговорення. ААД вважають переважно внутрішньолікарняною проблемою. Серед госпіталізованих хворих її частота може досягати 60%, причому понад 70% випадків інфекцій *Clostridioides difficile* діагностують у пацієнтів відділень інтенсивної терапії [8]. Епідеміологічні показники свідчать про збільшення

кількості *C. difficile*-асоційованої діареї в госпіталізованих пацієнтів: від 30–40 на 100 тис. випадків у 1990-х рр. проти 84 на 100 тис. випадків у 2005 р. Збільшилася кількість важких і летальних випадків — наприклад, в Англії інфекція *C. difficile* була основною причиною смерті 499 хворих у 1999 р. і 3393 у 2006 р. [1, 7, 9]. У госпіталізованих хворих частота колонізації *C. difficile* (за даними посіву) коливається від 7 до 20%, в амбулаторно обстежених дорослих вона становить 2%. Первинним резервуаром інфекції є колонізовані або інфіковані *C. difficile* пацієнти та контаміноване довкілля, насамперед у лікарнях. Ризик колонізації *C. difficile* для пацієнтів, які перебувають у стаціонарі понад 4 тижні, зростає до 50%.

Останнім часом спостерігається тенденція до зростання частоти цього ускладнення серед амбулаторних пацієнтів [9]. Джерелом збудника є хворі на різні форми CDI, у яких у переважної більшості випадків інфікування вчасно не діагностовано.

Доведений вплив на розвиток ААД мають такі чинники: призначення кількох антибіотиків одночасно або у високих дозах, нераціональне їх застосування; вік пацієнтів <5 років та >65 років; наявність супутньої патології, зокрема цукрового діабету, запальних захворювань кишечника; одночасний прийом інгібіторів протонної помпи; тривала госпіталізація і/або серія госпіталізацій; оперативні втручання та інвазивні процедури, хіміотерапія, онкологія, ВІЛ-інфікування тощо [10, 11, 12-17].

У літературі наявні численні повідомлення про високий ризик розвитку ААД на тлі антибіотикотерапії в осіб літнього віку [10-17], що пояснюється поєднанням кількох факторів ризику та посиленням їх впливу.

Утім, існує обмежена кількість досліджень, присвячених вивченню впливу антибіотиків на мікробіом кишечника новонароджених. Епідеміологія інфекції *C. difficile* в новонароджених і немовлят інша, ніж у старших дітей чи дорослих. Її виявляють у немовлят із частотою до 70%. Припускають, що незріла кишкова флора новонароджених може містити до 4% *C. difficile*, а незрілі ентероцити не мають рецепторів до токсину А, тому не є вразливими.

У рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького проведено дослідження на тему «Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості колюк у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією» (науковий керівник проф. М.М. Кісельова), результати якого доповнили дані про перебіг колюк у немовлят віком від двох тижнів до шести місяців, які отримували антибіотикотерапію. Зокрема, підтверджено, що патологічна мікробна

колонізація та функціональні порушення процесів травлення у всіх відділах кишечника сприяють підсиленню процесів бродіння в товстому кишечнику та є передбачуваним джерелом надмірного утворення кишкових газів у немовлят і маніфестації колюк. Яскравість клінічної картини перебігу колюк у немовлят, попередньо пролікованих антибіотиками, асоціюється з імунологічними зрушеннями у вигляді дисбалансу роботи імунної системи в бік зниження імунологічної реактивності організму, попри активацію окремих показників кластерів диференціації імунних клітин (CD8, CD20, NK-клітини CD56). Отже, застосування антибіотиків не тільки сприяє виникненню функціональних порушень травлення, представлених колюками у всіх немовлят, залучених у дослідження, але й негативно впливає на функціональну спроможність клітинних і гуморальних ланок імунітету. У немовлят із важким клінічним перебігом колюк віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками, імунологічні показники крові свідчили про значні зміни як клітинного, так і гуморального імунітету: спостерігалось зниження рівнів CD3, CD4, CD19 та підвищення показників CD8, CD20, а також NK-клітин CD56 [18].

Проблематичність проведення великих досліджень вивчення впливу антибіотиків на розвиток ААД у новонароджених пов'язана з багатьма етичними, соціальними і медичними проблемами. Наприклад, статистично малі групи вибірки (оскільки тільки невеликій кількості дітей у пологових стаціонарах призначають антибіотики), технічні обмеження щодо кратності забору крові, неможливість проведення деяких додаткових обстежень тощо. На нашу думку, таке дослідження є перспективним і могло б об'єднати наукову роботу в цьому напрямку декількох пологових центрів України та зарубіжжя.

За ступенем ризику розвитку ААД усі антимікробні препарати поділяють на три групи: високий ризик розвитку (цефалоспорины другого і третього покоління, кліндоміцин); помірний ризик — прийом амоксициліну, ампіциліну, макролідів, фторхінолонів, бісептолу, тетрацикліну; і низький ризик — прийом пеніцилінів, левоміцетину, аміноглікозидів, іміпенему, протигрибкових і протівірусних препаратів, метронідазолу. Ризик зростає при тривалому застосуванні двох і більше антибіотиків [13-19], хоча описані випадки виникнення CDI після коротких курсів лікування (навіть одноразове введення препарату), особливо цефалоспоринов, що широко використовуються в клінічній практиці [21].

Патогенетичні механізми розвитку ААБ насамперед пов'язані з безпосереднім впливом антибіотиків на нормальний мікробіом кишківника.

Кишкова мікробіота людини відіграє важливу роль у підтримці здоров'я господаря шляхом

утворення коротколанцюгових жирних кислот і вторинних жовчних кислот, а також регулює роботу імунної системи. Здатність кишкової мікробіоти до стійкої і тривалої колонізації в кишківнику господаря унеможливорює інвазію екзогенних мікроорганізмів [13-17]. Численні побічні ефекти антибіотиків пов'язані зі змінами в кишковій мікробіоті, включно з діареєю, розвитком клостридіальної інфекції, появою резистентних до антибіотиків штамів кишкових патогенів і зниженням резистентності до колонізації власної мікробіоти [12-18, 21-24].

Не менш важливими є зміни метаболічних функцій нормальної кишкової флори: порушення ферментації вуглеводів, зменшення їх всмоктування і розвиток бродіння. Велика кількість неферментованих вуглеводів утримує рідину в просвіті товстої кишки, що призводить до осмотичної діареї [11, 13, 14]. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що навіть у здорових осіб під впливом антибіотиків знижується здатність до метаболізму вуглеводів [21]. Нормальна кишкова мікробіота бере участь у гідролізі солей жовчних кислот, які дегідроксильються 7 α -дегідроксильюючими бактеріями в товстій кишці до дезоксихолевої кислоти та літохалевої кислоти, одночасно перетворюючи їх у нерозчинну форму. Зменшення кількості 7 α -дегідроксильюючих бактерій під дією антибіотиків підвищує рівень хенодезоксихолевої кислоти та призводить до секреторної діареї [17, 18, 24]. Надмірний ріст патогенних штамів бактерій порушує функціонування біосистеми господар-нормальна мікробіота кишок, а екзотоксини патогенних бактерій безпосередньо впливають на цитоскелет кишківника, руйнуючи його і порушуючи імунологічний захист слизової.

Клінічні прояви ААД залежать від патоген-етіологічного фактора.

Класичним етіологічним чинником розвитку ААБ вважають *Clostridioides* (раніше: *Clostridium*) *difficile* — грампозитивні, анаеробні спороутворюючі бактерії.

Інкубаційний період визначено як 2-3 дні, однак він може бути довшим (>7 днів); хворий є заразним протягом усього періоду хвороби та безсимптомного виділення *C. difficile* з калом (носіємство).

Clostridioides difficile вперше описали в 1935 р. Hall і O'Toole як компонент фекальної мікрофлори здорових новонароджених (становить до 4% умовно-патогенних бактерій новонароджених). Назва «*difficile*» відображає повільний ріст мікроорганізму і труднощі культивування на середовищі. Спроможність утворювати спори забезпечує тривале персистування бактерії в травному каналі та зовнішньому середовищі. У довкіллі термостійкі спори можуть зберігати життєздатність кілька років [10-12].

Два основних токсини *C. difficile*, токсини А і В, відіграють вирішальну роль у патофізіології клостридіальної інфекції. Обидва є ентеротоксичними та цитотоксичними; однак традиційно токсин А називають «ентеротоксином А», а токсин В — «цитотоксином В». Токсини А і В мають 63% загальної гомології послідовності амінокислот і відіграють значну роль у запаленні та пошкодженні слизової оболонки кишківника [14, 15]. Штами *C. difficile* продукують бінарний токсин А/В (або трансферазу *Clostridioides difficile*), який спричиняє реорганізацію цитоскелета клітин господаря та їх загибель [16, 17]. Деякі гіпервірулентні штами (наприклад, північноамериканського фага типу 1 (NAP1)) *C. difficile* продукують у 16 разів більше токсинів А та В, ніж інші штами. Штам BI/NAP1/027 зазвичай стійкий до фторхінолонів, демонструє інтенсивне утворення спор і є відповідальним за найважчі випадки CDI.

Клінічні прояви CDI варіюються від короткочасної колонізації, гострої діареї, рецидивуючої форми CDI (рецидив-CDI) до блискавичної діареї з розвитком псевдомембранозного коліту (pseudomembranous colitis) з високим ризиком летальності [19].

Бактерія *C. difficile* причетна до більшості випадків ААД, проте інші причини не-*C. difficile* ААБ є також актуальними.

C. perfringens типу А в 3-20% випадків можливий як патоген-специфічний чинник ААД [14-16]. *C. perfringens* продукує ентеротоксин (CPeEnt), який викликає клінічні прояви, схожі на типові харчові отруєння, але з більш тяжким і тривалим перебігом. Критерії діагностики: негативний результат на *C. difficile*, прийом антибіотиків до 3 тижнів в анамнезі, діарейний синдром, позитивний тест на ентеротоксин *C. perfringens* (CPeEnt), високий вміст (>10⁶ КУО/мл) *C. perfringens* у випорожненнях. *C. perfringens* не викликає утворення псевдомембран. У деяких випадках було виявлено співіснування токсинів CPeEnt і *C. difficile*, що свідчить про можливу синергічну дію цих патогенів і потребує подальшого вивчення [19, 21].

Індукована *S. aureus* ААД була ідентифікована ще на початку ери антибіотиків як основна причина розвитку діарейного синдрому в госпіталізованих пацієнтів [21]. Відкриття *C. difficile* як важливої причини ААД із можливим розвитком псевдомембранозного коліту зменшило позиції *S. aureus* як патоген-етіологічного чинника. Однак після значного поширення метицилінрезистентних форм золотистого стафілококу (MRSA) дослідники з Японії та Австралії повідомили про кілька випадків ААД, пов'язаних із цим патогеном [22, 23]. Факторами ризику розвитку стафілококового ентероколіту є прийом фторхінолонів, літній вік, використання блокаторів H₂ або інгібіторів протонної помпи, ВІЛ-інфекція, імуносупресивна

терапія та нещодавня часткова гастректомія [23]. Патогенетичні механізми при ААД, спричинені *S. aureus*, продовжують досліджуватися. Відомо про продукцію *S. aureus* ентеротоксину А та двокомпонентного лейкотоксину, які провокують розвиток діареї [24]. Для ААД, індукованої *S. aureus*, характерні зеленуваті водянисті випорожнення (чого немає при інфікуванні *C. difficile*). Переважання грампозитивних коків у посівах калу або на біопсії слизової кишківника, забарвленої за Грамом, наявність водянистої діареї підтверджує діагноз інфікування *S. aureus*. Froberg та ін. повідомили про пацієнта з одночасними інфекціями *C. difficile* та *S. aureus* із двома чіткими псевдомембранозними ураженнями [25]. Для *S. aureus* характерні псевдомембрани жовтуватозеленуватого кольору, які щільно прилягають до слизової та розташовані переважно в тонкій кишці, порівняно з щільно прилеглими, чітко обмеженими й невеликими псевдомембранами, розташованими в сліпій кишці при CDI. Клінічний перебіг хвороби в коінфікованих обома збудниками пацієнтів важчий [26]. Отже, MRSA може розглядатися як етіологічний фактор у патогенезі ААД, особливо у випадках ураження тонкої кишки та/або коли *S. aureus* домінує в посівах калу.

Важливим етіологічним чинником ААД є *Klebsiella oxytoca* — грамнегативна факультативна аеробна ентеробактерія, збудник антибіотикасоційованого геморагічного коліту (ААГК), який виникає до 3 тижнів після антибіотикотерапії [25, 26]. Незважаючи на певну схожість із CDI, ААГК є клінічно відмінною формою коліту, яка характеризується відсутністю токсикогенної форми *C. difficile* та наявністю гематоксезії. Найчастіше бактерія сегментарно уражає правий відділ товстої кишки, а її розвиток провокується застосуванням пеніцилінів, оскільки для клебсієл характерна продукція бета-лактамази [25, 26]. Клінічно в пацієнтів під час антибіотикотерапії спостерігається кривава діарея, яка супроводжується сильними абдомінальними спазмами та часто зникає спонтанно після припинення прийому антибіотиків [27]. *K. oxytoca* продукує цитотоксин, який призводить до геморагічного коліту. Колоноскопія зазвичай виявляє сегментарний розподіл запалення слизової оболонки та крововиливів, переважно в правій ободовій кишці [25, 27].

Роль *Candida spp.* в ААД обговорюється з 1950 років і продовжує бути суперечливою. У фізіологічних умовах *Candida spp.* колонізує тонкий і товстий кишківник у незначній кількості, яка не перевищує 10^4 КУО/мл [28]. У пацієнтів, які отримували антибіотики, спостерігалось підвищення кількості *Candida* в калі, яке було попередньо пов'язане з розвитком діареї. Але вірогідних доказів впливу *Candida spp.* на розвиток ААД на сьогодні немає. Розмноження і колонізація

Candida кишківника, напевно, є наслідком антибіотикотерапії, а не причиною [28]. Деякі з факторів ризику, які зазвичай пов'язують з інфекцією *Candida*, окрім антибактеріальної терапії (особливо тетрациклінами), включають вік, ендокринні порушення, імунні дефіцити, хіміотерапію, новотвори та стероїдну терапію [28, 29]. Клінічно в цих пацієнтів спостерігається тривала секреторна діарея з больовим абдомінальним синдромом, спастичний біль, діарейний синдром без домішок крові, слизу, при цьому лихоманка, нудота або блювота відсутні.

Експериментально підтверджено деякі механізми надмірного росту розвитку *Candida spp.* при ААД, спровокованої іншими факторами: 1) зменшення кількості ендогенної кишкової мікробіоти, що призводить до компенсаторної проліферації грибів у кишківнику; 2) значні порушення секреторної функції кишківника; 3) розвиток набутої лактазної недостатності на тлі прийому антибіотиків [28, 29]. Однак відсутні переконливі докази щодо підтвердження ролі розчинних інгібіторів *Candida*, таких як фосфоліпаза, у патогенезі асоційованої з *Candida* ААД [28-30]. Отже, роль *Candida spp.* при ААД залишається суперечливою і потребує подальшого вивчення.

Лише в 40% ААД можна встановити зв'язок із патоген-етіологічним чинником. Існують публікації, які вказують на можливий вплив інших бактерій на розвиток ААД. Зокрема, дослідження показали, що деякі штами *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* можуть бути причиною ААД [11, 12, 15-21]. Проте ці дані недостатньо вивчені та потребують подальшого уточнення.

У табл. 1 наведено роль прогнозованої мікробної етіології ААД [35].

Немікробні причини ААД зазвичай виникають протягом 48-72 годин після початку прийому антибіотиків, мають тенденцію до самообмеження і пов'язані з особливостями дії антибіотика на рецептори слизової травної системи. Наприклад, макроліди (еритроміцин) можуть стимулювати рецептори мотиліну, що призводить до помірної діареї. Бета-лактамі антибіотики часто викликають осмотичну діарею через порушення всмоктування неабсорбованих вуглеводів, солей жовчних кислот та стимуляцію с-АМФ. Неоміцин може викликати стеаторею, зниження виведення вітаміну В₁₂, дисплазію ворсинок кишок. Терапія високими дозами клофазиміну може спричинити відкладення червоних кристалів у власній пластинці тонкої кишки й призвести до важкої та смертельної ентеропатії [31, 32].

Першочерговим завданням діагностики ААД є ідентифікація етіологічного чинника. Для CDI діагноз зазвичай встановлюють шляхом виявлення токсинів *Clostridioides difficile* методом

Таблиця 1. Роль передбачуваних мікроорганізмів у розвитку ААД
(за Vijairam Selvaraj MD, Mohd Amer Alsamman MD, 2022), 2022MD

Назва	Патоген	Клінічні прояви	Коментар
<i>C. difficile</i>	Токсини А, В, бінарний токсин	Діарея, коліт, ентерит	Доведений патоген ААД. <i>C. difficile</i> викликає ААД у 4 і 60 разів відповідно частіше, ніж <i>C. perfringens</i> або <i>S. aureus</i> .
<i>K. oxytoca</i>	Цитотоксин	Антибіотик-асоційований геморагічний коліт (ААГК)	В 1/5 випадків ААД зумовлена <i>K. oxytoca</i> – окремий патоген у пацієнтів із негативним <i>C. difficile</i> ентеритом.
<i>C. perfringens</i>	Ентеротоксин	Діарея, коліт	Ентеротоксин <i>C. perfringens</i> може діяти окремо або в синергії. Нозокоміальна <i>C. perfringens</i> поширена в стаціонарних пацієнтів літнього віку після прийому антибіотиків.
<i>S. aureus</i>	Ентеротоксин і лейкоцитин	Діарея, ентероколіт	Клінічні прояви в пацієнтів із підтвердженим ентеротоксином <i>S. aureus</i> (MRSA був переважно ізольований); етіологічний фактор при негативному <i>C. difficile</i> ентериті та ентероколіті з переважанням <i>S. aureus</i> у калі.
<i>Candida spp.</i>	Імуносупресія; ↓ активність лактази та ↑ секреція води, Na ⁺ і K ⁺ <i>in vitro</i>	Діарея, коліт	Достовірні дані щодо ролі <i>Candida</i> в ААД відсутні. Діарея, спричинена надлишковим розростанням <i>Candida</i> , може бути в літніх госпіталізованих пацієнтів, які отримують антибіотики.

імуноферментного аналізу (ELISA) або тестів ПЛР, які ідентифікують гени мікробних токсинів у не-оформленому калі.

За потреби і наявної характерної клінічної картини проводять посіви калу для виключення інших етіологічних патогенів. Посів калу на наявність *Clostridioides difficile* потребує спеціального середовища і практично не використовується в клінічній практиці. Не розроблено тестування, яке б підтверджувало ерадикацію *C. difficile*.

Ендоскопічні методи дослідження призначають не всім хворим на ААД. Для їх проведення існують певні критерії, а саме типова клінічна картина CDI з негативними результатами тесту на *Clostridioides difficile*, відсутність позитивної динаміки після проведення стандартного курсу антибіотикотерапії ААД або необхідність прямої візуалізації та/або біопсії слизової оболонки кишківника з метою диференційної діагностики [33, 34].

Лікування ААД першочергово включає: припинення прийому антибіотика, який спричинив діарею; забезпечення адекватної гідратації; корекцію електролітних порушень; симптоматичну терапію для полегшення стану пацієнта.

Різними є думки клініцистів щодо призначення антибіотикотерапії при легкій формі ААД, оскільки вона часто самообмежується після припинення прийому причинного препарату. У настановах США і Великої Британії рекомендують застосовувати пероральні форми протимікробних препаратів навіть при легкій формі ААД [11-17, 21, 22].

Прийнята в Україні схема лікування ААД представлена в табл. 2 [36].

У деяких країнах Європи замість ванкомицину рекомендують призначати фідаксоміцин

(в Україні не зареєстрований) в еквівалентних дозах [35]. Як альтернативні схеми розглядають лікування тейкопланіном (таргоцид), бацитрацином і фузидовою кислотою. Триває III фаза клінічної апробації лікування ААБ нітазоксанидом і толевамером [38].

Використання пробіотиків рекомендується як підтримувальна (але не основна) терапія при інфекції *C. difficile*. Літературні дані свідчать про позитивний вплив деяких пробіотичних штамів, зокрема *Saccharomyces boulardii*, *Lactococcus lactis* та *Lactobacillus acidophilus*, на полегшення симптомів інфекції, зниження життєздатності *Clostridioides difficile* й пригнічення вироблення його токсинів. Ці пробіотики можуть сприяти відновленню нормальної кишкової мікробіоти і таким чином зменшувати тяжкість та тривалість антибіотик-асоційованої діареї. Дріжджі *S. boulardii* є одними з найбільш відомих і клінічно апробованих штамів, які використовуються при інфекціях *C. difficile* та діарейному синдромі іншого генезу. Вони мають здатність обмежувати зв'язування токсину А з рецепторами, що продемонстровано на моделі лабораторних пацюків. Штам *Lactobacillus acidophilus* LA-5 полегшує симптоми інфекції *C. difficile* і знижує рівень токсинів, тоді як штам *Lactococcus lactis* SL3 знижує життєздатність штамів *C. difficile*. Перевагою багатьох пробіотичних штамів є їх природна стійкість до антибіотиків, які застосовують як основну терапію *C. difficile* або іншої кишкової інфекції. Тривають клінічні випробування щодо можливостей застосування пробіотиків при інфекціях *C. difficile* (NCT03368105, NCT03647995) [39, 40].

Таблиця 2. Схема лікування ААД

Рекомендовані підходи до лікування (за Kelly and LaMont, 2006)
Первинний епізод Важкість від легкої до середньої Метронідазол 500 мг орально 3 рази на добу впродовж 10-14 днів Важка інфекція, відсутність ефекту або протипоказання для метронідазолу Ванкоміцин 125 мг орально 4 рази на добу впродовж 10-14 днів[†] Перший рецидив Важкість від легкої до середньої Метронідазол 500 мг орально 3 рази на добу впродовж 10-14 днів Важка інфекція, відсутність ефекту або протипоказання для метронідазолу Ванкоміцин 125 мг орально 4 рази на добу впродовж 10-14 днів Другий рецидив* Ванкоміцин із поступовим зниженням або в пульс-режимі 125 мг 4 рази на день 14 днів 125 мг 2 рази на день 7 днів 125 мг раз на день 7 днів 125 мг через добу 8 днів 125 мг кожні 72 год 15 днів (5 доз) Третій рецидив Ванкоміцин 125 мг орально 4 рази на добу 14 днів, потім рифаксимін 400 мг 2 рази на день 14 днів Інші варіанти при рецидиві інфекції Внутрішньовенно імунглобулін 400 мг/кг ваги тіла кожні 3 тижні, усього 2-3 дози Відновлення кишкової флори

Примітка: * Починаючи з кінця 2-го тижня додається пробіотик, наприклад *Saccharomyces boulardii*, на 4–8 тижнів.

[†] У разі неефективності дозу ванкоміцину збільшують до 250 мг 4 рази на добу, а за потреби (якщо колектомія не показана) — до 500 мг 4 рази на добу (за Shannon-Lowe et al., 2010) [37]

Альтернативним методом боротьби з інфекціями, викликаними *C. difficile*, вважають фаготерапію. Розробка фагової терапії проти *C. difficile* перебуває на II етапі апробації на лабораторних тваринах [36].

Незважаючи на понад 20-річну клінічну історію, фекальна мікробна терапія (ФМТ) досі не отримала широкого впровадження. Хоча її часто рекомендують застосовувати в пацієнтів із двома або більше рецидивами CDI, щоб зменшити навантаження на організм антибіотиками і пришвидшити відновлення нормальної мікрофлори кишківника. Публікуються дані про високу ефективність ФМТ (до 92%), зникнення рецидивів CDI, навіть після одноразових інфузій фекальної мікробіоти [36, 39].

Відсутні дані рандомізовано-контрольованих досліджень лікування CDI моноклональними антитілами, такими як безлтоксумаб (моноклональне антитіло, яке зв'язує токсин В *C. difficile*) [41].

Профілактика інфекцій, спричинених *C. difficile*, передусім полягає в раціональній антибіотикотерапії в стаціонарі. Не менш важливою є гігієна рук персоналу лікарні, прибирання приміщень засобами, які є ефективними проти спор бактерій, використання контактної ізоляції в пацієнтів із підозрою на інфекцію [38-40].

Висновки. Поширеність ААД має чітку тенденцію до збільшення й набуває масштабів епідемії. Раціональна терапія ААД повинна базуватися на діагностиці патоген-етіологічного чинника та дотриманні поетапної схеми лікування. Більшість випадків ААД зумовлені змінами в кишковій мікробіоті, тому моделювання можливого впливу антибіотика на організм господаря та профілактичні стратегії, а саме моніторинг призначення антибіотиків, дотримання санітарно-гігієнічних норм персоналом медичних закладів, є оптимальним шляхом зменшення кількості випадків ААД.

Список використаної літератури

- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-578. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563.
- Скрипник АІ, Приходько НП. Антибіотикоасоційована діарея: роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці. *Укр. Мед. Часопис.* 2021;2(142) — III/IV. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.203410.
- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-578. doi:10.2217/17460913.3.5.563.

4. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357(9251):189-193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
5. Moshkowitz M, Ben Baruch E, Kline Z, Moshe G, Shimoni Z, Konikoff F. Clinical manifestations and outcome of Pseudomembranous colitis in an elderly population in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:201-204.
6. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1974;81(4):429. doi: 10.7326/0003-4819-81-4-429.
7. Department of Health and Health Protection Agency. *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. 2008. www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1204186173530
8. What to know about antibiotic-associated diarrhea Medically reviewed by Alana Biggers, M.D., MPH — Written by Zawn Villines on November 21, 2023. https://www.google.ru/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.medicalnewstoday.com/articles/antibiotics-diarrhea&ved=2ahUKEwjyktXqz8uLAxXrJxAlHUIUK3YQFnoECBUQAQ&usq=AOvVaw3EzYv5o_nG7OjPMWbGtDLd
9. Barker AK, Ngam C, Musuza JS et al. Reducing *Clostridium difficile* in the Inpatient Settings: A Systematic Review of the Adherence to and Effectiveness of *C. difficile* Prevention Bundles. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(6):639-650.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; ECDC; 2018.
11. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakazenia *Clostridium difficile*: Diagnostyka, terapia, profilaktyka. 2011. Narodowy Instytut Leków. Warszawa. 2011.
12. McDonald LC, Gerding N, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infections in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66.
13. Nale JY, Redgwel TA, Millard A et al. Efficacy of Optimised Bacteriophage Cocktail to Clear *Clostridium difficile* in a Batch Fermentation Model. *Antibiotics (Basel)*. 2018; 7(1):13. doi: 10.3390/antibiotics7010013/
14. Nale JY, Spencer J, Hargreaves KR et al. Bacteriophage combinations significantly reduce *Clostridium difficile* growth in vitro and proliferation in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016;60:968-981.
15. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdrop M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:407-415.
16. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection / S Bacci, K Molbak, MK Kjeldsen, KE Olsen. *Emerg. Infect. Dis*. 2011;17:976-982.
17. Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) is the host receptor for the binary toxin *Clostridium difficile* transferase (CDT) / P Papatheodorou, JE Carrette, GW Bell et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108:16422-16427.
18. Моштык ОС. Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості колек у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 — педіатрія (галузь знань 22 — охорона здоров'я). Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.
19. Guh AY, Mu Y, Winston LG, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320-1330. doi: 10.1056/nejmoa1910215.
20. Abrahao C, Carman RJ, Hahn H, Liesenfeld O. Similar frequency of detection of *Clostridium perfringens* enterotoxin and *Clostridium difficile* toxins in patients with antibiotic-associated diarrhea. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2001;20(9):676-677. doi: 10.1007/s100960100571.
21. Сучасні аспекти *Clostridium difficile*-інфекції / ОМ Зінчук, ОО Зубач, ГЛ Столяр. *Інфекційні хвороби*. 2014;3:5-12.
22. McDonald M, Ward P, Harvey K. Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Medical Journal of Australia*. 1982;1(11):462-464. doi: 10.5694/j.1326-5377.1982.tb132416.x.
23. Kodama T, Santo T, Yokoyama T, et al. Postoperative enteritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surg Today*. 1997;27(9):816-825. doi:10.1007/bf02385272.
24. Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-LukD. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):4012-4019. doi: 10.1128/jcm.37.12.4012-4019.1999.
25. Froberg MK, Palavecino E, Dykoshi R, Gerding DN, Peterson LR, Johnson S. *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* cause distinct pseudomembranous intestinal diseases. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):747-750. doi: 10.1086/423273.
26. Flemming K, Ackermann G. Prevalence of enterotoxin producing *Staphylococcus aureus* in stools of patients with nosocomial diarrhea. *Infection*. 2007;35(5):356-358. doi: 10.1007/s15010-007-6268-8.
27. Philbrick AM, Ernst ME. Amoxicillin-associated hemorrhagic colitis in the presence of *Klebsiella oxytoca*. *Pharmacotherapy*. 2007;27(11):1603-1607. doi: 10.1592/phco.27.11.160.
28. Krause R, Reisinger EC. Candida and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(1):1-2. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00978.x.
29. Gupta TP, Ehrinpreis MN. Candida-associated diarrhea in hospitalized patients. *Gastroenterology*. 1990;98(3):780-785. doi: 10.1016/0016-5085(90)90303-l.
30. Vaishnavi C, Kaur S, Prakash S. Speciation of fecal *Candida* isolates in antibiotic-associated diarrhea in non-HIV patients. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61:1-4.
31. Manges AR, Labbe A, Loo VG, et al. Comparative metagenomic study of alterations to the intestinal microbiota and risk of nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1877-1884. doi: 10.1086/657319.
32. Catnach SM, Fairclough PD. Erythromycin and the gut. *Gut*. 1992;33(3):397-401. doi: 10.1136/gut.33.3.397.
33. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
34. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
35. Selvaraj V, Alsamman MA. Antibiotic-Associated Diarrhea Beyond *C. Difficile*: A Scoping Review. *Brown Hospital Medicine*. 2022;2(1). doi: 10.56305/001c.39745.
36. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med*. Oct 30 2008;359(18):1932-40.
37. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ*. 2010;340:1296.
38. Сучасні аспекти *Clostridium difficile*-інфекції / ОМ Зінчук, ОО Зубач, ГЛ Столяр. *Інфекційні хвороби*. 2014;3:5-12.
39. Hell M, Bernhofer C, Stalzer P et al. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. *Beneficial Microbes*. 2013;4(1):39-51.
40. Kaur S, Vaishnavi C, Prasad KK et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* & epidermal growth factor on experimentally induced *Clostridium difficile* infection. *Indian J. Med. Res*. 2011;133:434-441.
41. 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.

FOCUSING ON ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA (LITERATURE REVIEW)

L.P. Sakalosh, M.M. Kiselova

Abstract. Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is the most common complication of antibiotic therapy. Factors influencing the development of this pathology include the class and frequency of antibiotic administration, the patient's age, the duration of hospitalization, coexisting diseases, and the concurrent use of drugs that reduce gastric acid secretion. The pathogenesis of AAD is largely attributed to alterations in the intestinal microbiota, the overgrowth of opportunistic microorganisms, and the direct toxicity of antibiotics to the intestinal lining. Less than 33% of AAD cases are caused by *Clostridioides difficile*, making the identification of other pathogenic etiological factors important. Treatment of AAD follows a stepwise approach and requires a systematic and comprehensive management plan. Prevention primarily involves the rational use of antibiotics and adherence to hygienic standards by healthcare providers.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile*, diarrheal syndrome, colitis, enteritis.

Для цитування: Сакалош ЛП, Кісельова ММ. У фокусі антибіотик-асоційована діарея (огляд літератури). Практикуючий лікар, 2025, № 2, с. 29-36. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-2.29.

Адреса для листування:

Сакалош Леся Петрівна, lps254@ukr.net; кафедра педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна, 79010.

Кісельова Марія Миколаївна, drmaria@online.ua; кафедра педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна, 79010.

Відомості про авторів:

Сакалош Леся Петрівна, кандидатка медичних наук, доцентка, кафедра педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. ORCID ID: 0000-0002-7838-3422.

Кісельова Марія Миколаївна, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри педіатрії та неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. ORCID ID: 0000-0002-9954-5443. 0000-0002-9954-5443

Особистий внесок:

Сакалош Л.П. — генераторка ідеї, написання статті, аналіз даних літератури.

Кісельова М.М. — аналіз проблеми, супровід під час написання статті.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 11.05.2025 р., прийнята на друкування 26.05.2025 р., надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Sakalosh LP, Kiselova MM. Focusing on antibiotic-associated diarrhea (literature review). The Practitioner, 2025, № 2, p. 29-36. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-2.29.

Correspondence address: Sakalosh Lesia Petrivna, lps254@ukr.net; Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 69 Pekarska Str., Ukraine, 79010. Kiselova Maria Mykolaivna, drmaria@online.ua; Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 69 Pekarska Str., Ukraine, 79010.

Information about the authors: Sakalosh Lesia Petrivna, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID ID: 0000-0002-7838-3422. Kiselova Maria Mykolaivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID ID: 0000-0002-9954-5443.0000

Personal contribution: Sakalosh LP — idea generator, article writing, analysis of literature data. Kiselova MM — analysis of the problem, support during the writing of the article.

Funding: The article was prepared with funding from Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Declaration of Ethics: The authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 11.05.2025, accepted 26.05.2025, published 30.06.2025.