Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), кафедра терапии факультета усовершенствования врачей (ФУВ)

Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника

Д.м.н., проф. Е.А. БЕЛОУСОВА, Е.В. ВОЛЧКОВА, к.м.н. Е.В. РУСАНОВА, к.м.н. О.М. ЦОДИКОВА

Широкое использование антибактериальных средств привело к возникновению нового класса заболеваний, связанных с негативным влиянием антибиотиков на слизистую оболочку кишечника и кишечную микробиоту.

Все ассоциированные с приемом антибиотиков поражения кишечника могут быть разделены на несколько типов в зависимости от тяжести клинико-эндоскопических проявлений и механизмов, их вызывающих. Выделяют четыре варианта антибиотико-ассоциированных поражений кишечника (ААПК) [1]:

- антибиотико-ассоциированная диарея;
- псевдомембранозный колит;
- сегментарный геморрагический колит;
- mild illness (умеренное недомогание).

Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) в соответствии с положением ВОЗ определяется как *три или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или после применения антибактериальных средств* [1–3].

Однако поражения кишечника часто не ограничиваются только диареей, могут развиваться более или менее грубые нарушения целостности слизистой оболочки толстой кишки, воспаление, изъязвления, которые определяют как антибиотико-ассоциированные колиты.

Псевдомембранозный колит (ПМК) – самое тяжелое проявление ААПК. Хотя ПМК называют антибиотико-ассоциированным, по сути это *острое инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмом Clostridium difficile.* Антибиотики являются своего рода разрешающим фактором, подавляя нормальную микрофлору толстой кишки и создавая условия для роста и размножения C. difficile [4–6].

Сегментарный геморрагический колит (СГК) встречается сравнительно редко и ассоциирован с микроорганизмом Klebsiella oxytoca [1, 7].

Mild illness (в точном переводе – «легкая болезнь») – легкое или умеренное недомогание, проявляющееся незначительно выраженным нарушением стула после приема антибиотиков и не соответствующее классическому определению ААД [1]. Это состояние, по-видимому, обусловлено временным изменением спектра нормальной кишечной флоры, частичным подавлением облигатных форм, но без роста патогенных или условно-патогенных микроорганизмов. Этот симптомокомплекс, вероятно, ближе всего к принятому в России понятию «дисбактериоз кишечника после приема антибиотиков» [8].

Эпидемиология и этиология антибиотико-ассоциированных поражений кишечника

В среднем ААПК, прежде всего ААД, встречаются у 5–30% лиц, получавших антибиотики [4]. Первоначальное представление о развитии ААД было связано с C. difficile. Бессимптомное носительство C. difficile в разных странах определяется у 1–3% здоровых лиц, в Японии достигает 15%, однако неизвестно, связано ли это с предыдущим приемом антибиотиков. Данные о высеваемости C. difficile из фекалий больных с ААПК противоречивы. У больных с ААД она выделяется в 20% случаев, а при наличии ПМК, по разным данным, частота ее высевания составляет 50–100%, однако токсины А и В обнаруживаются у всех больных [4, 7].

C. difficile – строго анаэробная грамположительная палочка, продуцирующая четыре энтеро- и цитотоксина. В развитии ААПК главную роль играют токсины А и В, при этом токсин В имеет наиболее выраженный цитотоксический эффект.

Позднее выяснилось, что с C. difficile связано только 10–30% всех случаев ААД [8]. Другие микроорганизмы, появляющиеся на фоне приема антибиотиков и угнетения нормальной интестинальной микробиоты, такие как Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus, Klebsiella oxytoca, Salmonela spp., Candida spp., Escherichia coli 0157:H7, также способны вызывать ААД [4, 7, 9].

ПМК в 100% случаев обусловлен C. difficile [8]. Заболевание может возникать спорадически, а может иметь массовый характер в замкнутых коллективах. Часто ПМК проявляется как внутрибольничная инфекция. В лечебных учреждениях при наличии одного заболевшего число случаев ПМК может экспоненциально расти. Путь заражения фекально-оральный. Инфицирование происходит при контакте с больными, персоналом, загрязненными предметами.

Частота развития сегментарного геморрагического колита точно неизвестна, предположительно составляет около 4% всех случаев ААПК [7, 9].

Первые случаи развития ААД и ПМК были отмечены у больных, принимающих линкомицин и клиндамицин. Частота развития ААД при использовании этих антибиотиков составляет 10%, у 1% из них возникает ПМК. Впоследствии высокая частота ААД и колитов была отмечена при приеме ампициллина (5–10%), амоксициллина/клавуланата (10–25%), цефиксима (15–20%). Другие цефалоспорины вызывают ААД в 2–5% случаев. Частота кишечных поражений при использовании других антибиотиков существенно ниже. Так, макролиды и тетрациклин вызывают ААД (но не ПМК) у 2–5% больных, фторхинолоны – у 2%, бисептол – менее чем у 1% больных. Не описано случаев ПМК после приема аминогликозидов и ванкомицина [5, 10, 11].

Патогенез

Основной механизм, посредством которого антибиотики вызывают повреждение кишечника, связан не с токсическим действием препаратов, а с угнетением резидентной интестинальной микрофлоры и размножением условно-патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины и энтеротоксины.

Бактериальные токсины оказывают целый ряд негативных действий. Они вызывают прямое повреждение кишечного эпителия, стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки. Колонизация тонкой кишки условно-патогенной флорой нарушает метаболизм желчных кислот и углеводов, а бактериальные токсины снижают активность мембранных пищеварительных ферментов в тонкой кишке, что ведет к нарушению переваривания. Макролидные антибиотики, прежде всего эритромицин, стимулируют синтез мотилина и, таким образом, способствуют усилению перистальтической активности. Вся совокупность указанных механизмов приводит в конечном итоге к развитию диареи и/или нарушению целостности кишечного эпителия и воспалению.

Механизмы диареи при ААПК включают четыре известных патофизиологических компонента [10]:

- секреторный (прямая стимуляция водно-электролитной секреции бактериальными токсинами);
- осмотический (нарушение полостного и мембранного пищеварения и накопление в просвете кишки осмотически активных субстанций в результате повреждения бактериальными токсинами ферментов щеточной каймы и нарушения гидролиза нутриентов в тонкой кишке);
- моторный (при приеме макролидов);
- экссудативный (при ПМК вследствие воспаления и выделения в просвет кишки крови, слизи, гноя, белкового экссудата).

Основной механизм, посредством которого антибиотики вызывают повреждение кишечника, связан не с токсическим действием препаратов, а с угнетением резидентной интестинальной микрофлоры и размножением условно-патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины и энтеротоксины.
Бактериальные токсины оказывают целый ряд негативных действий, что приводит в конечном итоге к развитию диареи и/или нарушению целостности кишечного эпителия и воспалению.

Клиническая картина

Клиническая картина ААД обусловлена диарейным синдромом разной степени тяжести – от единичных эпизодов до тяжелой профузной диареи, но без повреждения слизистой оболочки кишечника и видимого воспаления. В тяжелых случаях развивается синдром мальабсорбции.

Для ПМК характерны диарея, часто с примесью слизи и крови, схваткообразная боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, в тяжелых случаях – прогрессирующая интоксикация и быстрое обезвоживание. Важно помнить, что симптомы могут появиться как после первого приема антибиотика, так и спустя несколько недель после прекращения лечения. Выраженность клинических симптомов варьирует в зависимости от тяжести заболевания. Легкое течение ПМК, характеризующееся умеренно выраженной диареей при общем хорошем самочувствии больного, встречается редко. Обычно ПМК протекает достаточно тяжело со всеми описанными выше симптомами. Иногда наблюдается фульминантное холероподобное течение заболевания. Наиболее тяжело ПМК протекает у пожилых пациентов в хирургических стационарах. Летальность в этих случаях дости-

В период приема антибиотиков рекомендуется уменьшение содержания углеводов в рационе, поскольку углеводные субстраты являются хорошей средой для размножения условно-патогенных бактерий, способных вызвать антибиотико-ассоциированную диарею.

гает 40%. В качестве осложнений ПМК описаны тяжелый синдром мальабсорбции, токсическая дилатация толстой кишки, перфорация толстой кишки. Развитию дилатации способствует применение ингибиторов моторики (лоперамид, холинолитики), назначаемых для купирования диареи и болевого синдрома. Возможны рецидивы заболевания.

Клиническая картина СГК занимает промежуточное положение между ААД и ПМК, но значительно менее выражена, чем при последнем. Характерна незначительная или умеренная диарея, возможна небольшая примесь крови в стуле, синдром эндотоксемии отсутствует, повышения температуры нет.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз ААПК можно заподозрить уже по анамнезу (связь с приемом антибиотиков) и клинической картине. Следует иметь в виду, что клинические симптомы могут появиться как в непосредственной связи с приемом антибактериальных препаратов, так и в отдаленном периоде – через несколько дней, недель и даже месяцев. Поэтому необходимо собрать сведения об использовании пациентом антибиотиков за 6 месяцев до появления симптомов болезни.

В диагностическом поиске используется эндоскопическое исследование (сигмоскопия или колоноскопия) с забором биопсийного материала, которое является обязательным, и лабораторные методы определения возбудителей (ИФА, ПЦР, бактериологическое исследование кала).

При ААД слизистая оболочка, как правило, не изменена. При ПМК на слизистой оболочке толстой кишки образуются характерные желтовато-белые или зеленоватые бляшки диаметром от 3–4 мм до нескольких сантиметров. Сливающиеся бляшки приобретают вид мембран (псевдомембран), плотно спаянных со слизистой оболочкой [5, 8]. Эти изменения максимально выражены в дистальных отделах толстой кишки. Окружающая псевдомембраны слизистая оболочка может быть не изменена, но чаще ярко гиперемирована, отечна. Иногда псевдомембраны имеют вид сплошного желтоватого налета и напоминают дифтерийные пленки. При гнойном расплавлении мембраны могут отторгаться, обнажая изъязвленную поверхность слизистой оболочки. Иногда при колите легкого течения псевдомембраны могут отсутствовать, отмечается лишь картина катарального колита с гиперемией и полнокровием слизистой оболочки. Эти случаи относятся скорее к категории ААД, а не к ПМК. Поскольку типичные изменения больше всего выражены в прямой и сигмовидной кишках, то проведения сигмоскопии для диагностики обычно достаточно. Гистологическая картина не имеет специфичности. В биоптатах обнаруживаются мелкие поверхностные некрозы, иногда сливающиеся. Архитектура крипт не нарушена.

Наличие характерных бляшек или мембран на слизистой оболочке в сочетании с клинической картиной, развившейся на фоне или после приема антибиотиков, позволяет с высокой степенью достоверности поставить правильный диагноз.

Эндоскопическая картина СГК характеризуется мелкоточечными или сливными геморрагиями на ограниченных участках слизистой оболочки толстой кишки [1]. Отсутствуют типичные для ПМК псевдомембраны.

Для установления диагноза ААПК крайне желательно иметь бактериологическое подтверждение, поскольку сходные клинические симптомы встречаются при других заболеваниях. Есть, однако, определенные трудности. Хотя считается, что ПМК в 100% случаев ассоциирован с C. difficile, подтвердить диагноз бактериологически не всегда возможно. Получить культуру клостридии при посеве кала удается лишь в 55% случаев. Обычно для скрининга используется более простой и быстрый диагностический тест на выявление в кале токсинов А и В (или только токсина В, как наиболее агрессивного) методом ИФА, однако этот метод имеет низкую чувствительность – 62% [7, 11]. В то же время примерно у 34% пациентов без диареи после приема антибиотиков определяются положительные результаты теста на цитотоксин В [7]. При наличии характерной клинической и эндоскопической картины выявление C. difficile для подтверждения диагноза ПМК не обязательно.

Для подтверждения диагноза ААД микробиологическое исследование необходимо, поскольку нет характерных эндоскопических изменений. Отсутствие положительного теста на токсины методом ИФА не исключает диагноза клостридиальной ААД. Учитывая низкую чувствительность ИФА при определении токсинов C. difficile в кале, при отрицательных результатах следует использовать метод ПЦР для выявления микроорганизма в кале. В случае отрицательных результатов ПЦР наличие инфекции C. difficile можно исключить, но нужно помнить, что ААД может быть вызвана другими микроорганизмами.

При СГК C. difficile и ее токсины не определяются, из фекалий высевается Klebsiella oxytoca [9].

Суммируя вышеизложенное, можно высказать несколько положений по диагностике ААПК:

- при ААД – связь с приемом антибиотиков, диарейный синдром в соответствии с определением, эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки без видимых отклонений от нормы. Определение возбудителя в кале крайне желательно.

C. difficile и ее токсины определяются не всегда, что не исключает диагноза ААД, обусловленной C. difficile. Диагноз можно подтвердить методом ПЦР. Следует учитывать связь заболевания с другими возбудителями и необходимость их выявления;
- при ПМК – связь с приемом антибиотиков, диарейный синдром, кровь в стуле, лихорадка, интоксикация, характерные эндоскопические изменения. Обнаружение C. difficile любым методом желательно, но не обязательно;
- при СГК – связь с приемом антибиотиков, умеренно выраженная диарея, иногда с кровью, отсутствуют характерные для ПМК псевдомембраны, но на ограниченных участках слизистой оболочки толстой кишки видны мелкоточечные или сливные геморрагии. При исследовании кала отсутствуют C. difficile и ее токсины, из фекалий высевается Klebsiella oxytoca;
- для mild illness – связь с приемом антибиотиков возможна, но не очевидна, нет стабильных клинических и эндоскопических симптомов. C. difficile и ее токсины, а также Klebsiella oxytoca не выявляются. При бактериологическом исследовании возможны разнообразные временные нарушения состава нормальной микробиоты толстой кишки.

Дифференциальный диагноз ААПК проводится с язвенным колитом, болезнью Крона, инфекционными колитами и энтероколитами, амебной и бактериальной дизентерией.

Лечение

Обязательным условием успешного лечения любого варианта ААПК является немедленная отмена вызвавшего его антибиотика, что определяет инволюцию симптомов и прогноз заболевания.

В большинстве случаев при клинически выраженной ААД без явлений колита или при подозрении на нее этой меры бывает достаточно. Диарея исчезает в течение 3–5 дней после отмены антибиотика. Целесообразно назначение препаратов на основе непатогенных грибов Sacharomyces boulardii (Энтерол) по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Однако при ПМК, в отличие от любого другого вида ААПК, этой меры недостаточно. Для подавления роста C. difficile необходимы антибактериальные средства, воздействующие преимущественно на анаэробную флору. Терапией первой линии считается метронидазол по 250 мг 4 р/сут в течение 7–10 дней. При отсутствии эффекта принимают внутрь ванкомицин, доза которого может варьировать от 500 мг до 2 г в сутки в зависимости от тяжести ПМК в течение 7–10 дней или рифаксимин по 200 мг 3 р/сут в течение 10 дней. Преимуществом обоих препаратов является их низкая абсорбция из кишечника, поэтому в просвете достигается высокая концентрация препарата, что приводит к быстрому подавлению C. difficile и элиминации ее токсинов. При тяжелом течении ПМК, рвоте, невозможности приема внутрь препаратов вводится внутривенно метронидазол (100 мл 0,5% раствора метрогила 3–4 р/сут) или ванкомицин в терапевтической дозе. Ванкомицин и метронидазол сравнимы по эффективности [6, 7, 11]. Что касается рифаксимина, то таких сравнительных исследований пока не было. Указанная терапия считается стандартом лечения, однако она не всегда бывает успешна. Хороший эффект в качестве дополнительной терапии дают препараты непатогенных грибов Sacharomyces boulardii (Энтерол) по 2 капсулы 3 р/сут в течение 10–14 дней.

Непатогенные дрожжевые грибы рода Sacharomyces boulardii получают из тропических растений и плодов. S. boulardii относится к аскомицетам, которые обладают генетически детерминированной устойчивостью по отношению почти ко всем группам антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных агентов. В то же время S. boulardii не подавляют рост облигатных микроорганизмов в полости кишки. *S. boulardii* устойчив к действию соляной кислоты и при ежедневном приеме обнаруживается во всех отделах ЖКТ. Эти дрожжи являются для человека транзиторной флорой, поэтому через 2–5 дней после окончания приема препарата полностью выводятся из организма без побочных явлений. Энтерол является местно действующим кишечным антисептиком и не всасывается из просвета ЖКТ. Антимикробное действие Энтерола было установлено in vitro и in vivo в отношении широкого ряда возбудителей кишечных инфекций, условно-патогенных микроорганизмов и простейших, в том числе тех, которые могут вызвать ААПК: C. difficile, Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Candida albicans, Candida krusei, Candida pseudotropicalis, различные виды клебсиеллы и стафилококков [6, 12].

Обязательным условием успешного лечения любого варианта антибиотико-ассоциированных поражений кишечника является немедленная отмена вызвавшего его антибиотика, что определяет инволюцию симптомов и прогноз заболевания.
В большинстве случаев при клинически выраженной антибиотико-ассоциированной диарее без явлений колита или при подозрении на нее этой меры бывает достаточно.

Механизм действия Энтерола при ААПК включает несколько аспектов:
- прямое антимикробное действие;
- прямое и опосредованное антитоксическое действие (связывание микробных токсинов в кишечнике);
- антисекреторный эффект (уменьшает кишечную секрецию воды и электролитов при секреторной диарее);

Антибактериальное и антитоксическое действие Энтерола позволяет с успехом применять его в качестве основного средства при легком течении антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) и сегментарного геморрагического колита и как вспомогательное средство при тяжелом течении ААД и псевдомембранозного колита. Трофическое, иммуномодулирующее и стимулирующее пищеварение действие препарата помогает преодолеть последствия антибиотико-ассоциированных поражений кишечника.

- трофическое действие (стимулирует ферментативную активность кишечных дисахаридаз и других пищеварительных ферментов);
- неспецифическое иммуномодулирующее действие.

Трофическое и иммуномодулирующее действие Энтерола обусловлено его способностью синтезировать полиамины (спермин, спермидин). Полиамины стимулируют активность пищеварительных ферментов тонкой кишки (усиливают продукцию сахаридаз-лактазы, мальтазы, сахаразы и аминопептидаз). Трофическое действие Энтерола чрезвычайно важно при повреждающем действии бактерий и их токсинов на слизистую оболочку кишечника, повреждении слизистого барьера и снижении активности пищеварительных ферментов. Кроме того, полиамины стимулируют синтез IgA и компонентов других иммуноглобулинов в слизистой оболочке кишечника.

Антибактериальное и антитоксическое действие Энтерола позволяет с успехом применять его в качестве основного средства при легком течении ААД и СГК и как вспомогательное средство при тяжелом течении ААД и ПМК. Трофическое, иммуномодулирующее и стимулирующее пищеварение действие препарата помогает преодолеть последствия ААПК.

Двойные слепые рандомизированные исследования, проведенные при различных инфекциях, требующих назначения антибиотиков, продемонстрировали, что применение S. boulardii снижает частоту ААД в 2–4 раза. Так, в одном из исследований, включавшем 388 пациентов, частота диареи в группе больных, принимавших S. boulardii на фоне антибиотиков, составила 4,5% против 17,5% в группе плацебо [13]. В двух других исследованиях (180 и 193 пациента) эти величины составили 9,5% против 22% и 7,2% против 14,6% соответственно [14, 15]. В этих исследованиях возбудитель диареи не определяли. При изучении частоты рецидивов хронического колита, вызванного C. difficile у взрослых, было показано, что при сочетании стандартного антибиотика (ванкомицина или метронидазола) с S. boulardii частота рецидивов составляла 26,3%, а при сочетании с плацебо – 44,8%, причем частота определения токсинов клостридии в кале снижалась пропорционально [14, 15]. У 19 детей с диареей, начавшейся в 2-недельном возрасте, в кале определялся токсин B C. difficile. Через 1 неделю после начала лечения с использованием S. boulardii у 95% детей уменьшилась частота дефекаций, через 2 недели токсин определялся лишь у 15% больных, а через 4 недели – у 7% [16].

При тяжелом течении ААД и ПМК кроме базисного лечения показаны эффективные сорбенты (Смекта) или пищевые волокна с сорбционными свойствами (Лактофильтрум). Активно проводится оральная и парентеральная регидратация, дезинтоксикация.

Возможны рецидивы ПМК, частота которых достигает 30%. При рецидивах используют повторные 7–10-дневные курсы ванкомицина, метронидазола или рифаксимина. Иногда терапия продолжается несколько недель с постепенным снижением дозы. После курса антибиотиков для профилактики рецидива назначают Энтерол или лактосодержащие пробиотики на длительный срок. В острую фазу заболевания следует избегать назначения антидиарейных средств группы лоперамида, других опиатов и холинолитиков, которые могут вызывать токсическую дилатацию толстой кишки. При развитии осложнений (токсическая дилатация, перфорация толстой кишки) проводится оперативное лечение. Методом выбора является колопроктэктомия.

Лечение СГК может проводиться рифаксимином в стандартной дозе или Энтеролом. Синдром mild illness не требует специального лечения.

Прогноз

Прогноз ААПК, в том числе ПМК, в целом благоприятный и зависит от своевременной диагностики, ранней отмены антибиотиков, вызвавших заболевание, быстрого начала адекватного лечения и тяжести заболевания. Менее благоприятный прогноз у пожилых больных.

Профилактика

Профилактика ААПК заключается в рациональном использовании антибактериальных средств строго по показаниям и в немедленной отмене препарата при первых эпизодах диареи, еще до установления диагноза ААД. В период приема антибиотиков рекомендуется уменьшение содержания углеводов в рационе, поскольку углеводные субстраты являются хорошей средой для размножения условно-патогенных бактерий, способных вызвать ААД. В качестве профилактики возможно применение Энтерола, пребиотиков или микробных метаболитов на фоне антибактериальной терапии, а после ее окончания – пробиотиков, содержащих энтерококки и лактобактерии. Профилактика внутрибольничного заражения основана на строгом соблюдении санитарно-эпидемических мероприятий при нахождении в стационаре больного с инфекцией C. difficile.

Литература → С. 58

Литература

Е.А. БЕЛОУСОВА, Е.В. ВОЛЧКОВА, Е.В. РУСАНОВА, О.М. ЦОДИКОВА
Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника

1. *Шевяков М.А.* Антибиотико-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 10. С. 26–29.
2. *Циммерман Я.С.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и его клинически манифестные формы: антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Пермь, 2005.
3. *Gut Microflora.* Digestive physiology and pathology / Ed. J-C. Rambaud, J-P. Buts et al. JL Eurontext. Paris, 2006.
4. *Муконин А.А., Гайдуль К.В.* Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит как осложнения антибактериальной терапии. М.: АБОЛмед, 2004.
5. *Парфенов А.И.* Энтерология. М.: Триада, 2002.
6. *Farland L.* Systematic review and meta-analisis of S. boulardii in adult patients // WJG. 2010. Vol. 16. № 18. P. 2202–2222.
7. *Fekety R.,* American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis // Am. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 92. № 5. P. 739–750.
8. *Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.* Pseudomembranous colitis // N. Eng. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 257–262.
9. *Benoit R., Dorval D.* Diarrhee post-antibiotique: role of Klebsiella oxytoca // Gastroenterol. Clin. Biol. 1992. Vol. 16. P. 261–266.
10. *Белоусова Е.А.* Дисбактериоз кишечника: руководство по гастроэнтерологии / Под ред. С.И. Рапопорт, Ф.И. Комарова. М., 2010.
11. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А.* Антибиотико-ассоциированная диарея: подходы к диагностике и лечению // Фарматека. 2007. № 13. С. 89–93.
12. *Белоусова Е.А.* Sacharomyces boulardii (Энтерол) в гастроэнтерологической практике (обзор литературы) // Фарматека. 2006. № 12. С. 41–45.
13. *Adam J., Barret C., Barret-Bellet A. et al.* Control double-blind trials of Ultra-Levure: multi center study by 25 physicians in 388 cases // Med. Chir. Dig. 1977. Vol. 84. P. 2072–2078.
14. *Surawiczc C., Mc Farland L. et al.* The search of a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: high dose vancomycin combined with S. boulardii // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 31. P. 1012–1017.
15. *McFarland L. et al.* A randomized placebo-controlled trial of S. boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease // JAMA. 1994. Vol. 271. P. 1913–1918.
16. *Buts J-P., Corthier G., Delmee M.* Saccharomyces boulardii for Clostridium difficile-associated enteropathies in infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1993. Vol. 16. P. 419–425.

Н.В. НИКИТИНА, Д.М.Н., ПРОФ. Е.А. БЕЛОУСОВА, Е.В. ВЕЛИКАНОВ, С.Г. ТЕРЕЩЕНКО, А.М. САВОВ, Г.А. ПОЛЯКОВА, О.М. ЦОДИКОВА
Рак толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника

1. *Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И.* Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология. 2003. № 4 (3). С. 141–145.
2. *Ардатская М.Д.* Клиническое применение пищевых волокон: методическое пособие. М., 2011. 48 с.
3. *Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Костенко Н.В.* Достижимы ли удовлетворительные результаты хирургического лечения язвенного колита? // Колопроктология. 2006. № 2. С. 34–43.
4. *Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю.* Первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: современное состояние проблемы и собственные наблюдения // Фарматека. 2006. № 12. С. 17–22.
5. Комплексный подход к оказанию онкологической помощи населению Российской Федерации. Доклад Т. Голиковой 10.12.2010 // RUSSCO. 2011. № 2.
6. Рак толстой кишки / Под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандреза. М.: Рид Элсивер, 2009. 185 с.
7. *Халиф И.Л., Лоранская И.Д.* Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004. 88 с.
8. *Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al.* Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma reccurence // J. Natl. Cancer. Inst. 2005. Vol. 97. P. 846–853.
9. *Allgayer H., Kruis W.* Aminosalycilates: potentional antineoplastic action in colon cancer prevention // Scand. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 37. № 2. P. 125–131.
10. *Askling J., Dickman P.W., Karlen P. et al.* Colorectal cancer rates among first – degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based study // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 262–266.
11. *Bardou M., Barcun A., Martel M.* Effect of statin therapy on colorectal cancer // Gut. 2010. Vol. 59. P. 1572–1585.
12. *Bayless T.H.M., Yardley J.H.* Риск развития рака толстой кишки при язвенном колите // Гастроэнтерология: толстая кишка. Пер. с англ. / Под ред. Д. Александера-Вильямса, Х.Дж. Биндера. М.: Медицина, 1988. С. 114–133.
13. *Bus P., Nagtegaal I., Verspaget H. et al.* Mesalazin-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era? // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 13. P. 1397–1402.
14. *Bus P., Verspaget H., Lamers C. et al.* Chemoprevention of colorectal cancer by non-steroidal antiinflammatory drugs // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 232. P. 101–104.
15. *Canavan C., Abrams R.R., Mayberry J.* Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn`s disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. P. 1097–1104.
16. *Choi S.W., Mason Jb.* Folate status: effects on pathway of colorectal carcinogenesis // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 2413–2485.
17. *Eaden J.* Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. № 4. P. 24–30.
18. *Eaden J., Abrams K., Ekbom A. et al.* Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. P. 145–153.
19. *Eaden J., Ahlman H., Hulten I.* Cancer risk in extensive ulcerative colitis: a meta-analysis // Gut. 2001. Vol. 48. P. 526–535.
20. *Ekbom A., Helmick C., Zak M., Adami H.O.* Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 1228–1233.
21. *Ekbom A., Kornfekd D.* Sulphasalazine use as a preventive factor for colorectal cancer in ulcerative colitis parients – a review // IBD. 1996. Vol. 2. P. 276–278.
22. *Giovannucci E.* Epidimiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 2350–2355.