

Zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile* — opis przypadku

Enteritis caused by *Clostridium difficile* — case description

Paweł Rajewski¹,
Piotr Rajewski²,
Krzysztof Dobosz³
Małgorzata Sobolewska-
Pilarczyk⁴

¹Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy

²Wydział Lekarski, Katedra i Klinika Neurologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

³Poradnia Rejonowa „Ogrody” w Bydgoszczy

⁴Wydział Lekarski Klinika Pediatrii, Chorób Infekcyjnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

STRESZCZENIE

WSTĘP. Zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile* stanowi poważny problem diagnostyczno-terapeutyczny, szczególnie u osób starszych, zarówno w leczeniu otwartym, jak i zamkniętym. Zbyt późne rozpoznanie lub niewłaściwe leczenie może prowadzić do szeregu powikłań, do zgonu włącznie. Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania są niedawno przebyta antybiotykoterapia, hospitalizacja i wiek powyżej 65. roku życia. Do najczęstszych objawów zapalenia należą biegunka z kurczowymi bólami brzucha, podwyższona temperatura ciała i leukocytoza. W leczeniu stosowane są zazwyczaj metronidazol lub wankomycyna podawane doustnie.

CEL PRACY. Celem pracy było zapoznanie się z typowymi objawami, diagnostyką, przebiegiem leczenia zapalenia jelit o etiologii *Clostridium difficile*.

MATERIAŁ I METODY: W pracy opisano dwa przypadki pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej biegunki.

WNIOSKI

1. U pacjentów z biegunkami, szczególnie z czynnikami ryzyka, zawsze trzeba brać pod uwagę etiologię *Clostridium difficile*.
2. Odpowiednie wczesne rozpoznanie i wprowadzenie leczenia powoduje szybką poprawę kliniczną i ustąpienie biegunki.
3. Aktualna lub przebyta antybiotykoterapia jest główną przyczyną zapalenia jelit o etiologii *Clostridium difficile*.
4. Metronidazol lub wankomycyna podawane doustnie są podstawą leczenia *Clostridium difficile*.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 3, 153–158

słowa kluczowe: biegunka, *Clostridium difficile*, antybiotykoterapia

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Rajewski
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny
w Bydgoszczy
ul. Św. Floriana 12, 85–030 Bydgoszcz
e-mail: rajson@wp.pl

ABSTRACT

INTRODUCTION. Enteritis caused by *Clostridium difficile* is a serious diagnostic and therapeutic problem in open and closed health care, especially at seniors. Too late diagnosis or incorrect treatment can cause complications including death. The main risk factors of morbidity are: antibiotic therapy in the past, hospitalization, and age above 65 years old. The most frequent symptoms are: diarrhea with convulsive stomach-ache, higher body temperature and leucocytosis. In treatment usually is used oral dose of metronidasol and vancomycine.

GOAL OF STUDY. The goal of study was study of typical symptoms, diagnosis and treatment enteritis caused by *Clostridium difficile*.

MATERIALS AND METHODS. In the article there are described two cases of hospitalized patients with acute diarrhea.

CONCLUSIONS

1. At patients with diarrhea, especially with risk factors, *Clostridium difficile* etiology should be taken under consideration.
2. Correct early diagnosis and treatment lead to quickly clinical effects and diarrhea demission.
4. Present or past antibiotic therapy is main cause of enteritis caused by *Clostridium difficile*.
3. Metronidasol or vankomycine in oral treatment are fundamental treatment of *Clostridium difficile*.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 3, 153–158

key words: diarrhea, *Clostridium difficile*, antibiotis therapy

WSTĘP

Clostridium difficile jest beztlenową, Gram-dodatnią bakterią wytwarzającą przetrwalniki, występującą powszechnie w środowisku, stanowiąc florę fizjologiczną przewodu pokarmowego niektórych zwierząt, występującą również w przewodzie pokarmowym człowieka, głównie noworodków i małych dzieci, u których kolonizacja dotyczy około 70% przypadków i spada po 1. roku życia do około 3%. Kolonizacja wzrasta u osób hospitalizowanych do 20–40%.

Clostridium difficile odpowiedzialne jest za 15–25% biegunek poantybiotykowych.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się stopniowy wzrost zapadalności na zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile*, co związane jest z pojawieniem się i rozprzestrzenieniem szczepu epidemicznego NAP 1 (*North American Pulsed Field Type*) — B1/NAP1/027,

wytwarzającego większą ilość i przez dłuższy okres toksyn A i B oraz dodatkową toksynę binarną [1–8].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia jelit o etiologii *Clostridium difficile* jest stosowanie antybiotyków, głównie o szerokim spektrum działania. Objawy kliniczne pojawiają się zazwyczaj między 5. a 10. dniem stosowania antybiotyku, ale mogą pojawić się już w pierwszej dobie, a także do 10 tygodni po zakończeniu kuracji. W badaniach klinicznych potwierdzono, że nawet jednorazowa dawka antybiotyku podawanego jako profilaktyka okołoperacyjna, przedzabiegowa, może prowadzić do rozwoju zakażenia. Największe ryzyko opisywane jest przy stosowaniu antybiotyków z grupy cefalosporyn II i III generacji, klindamycyny, fluorochinolonów i prenicylin o szerokim spektrum działania z inhibitorami [9, 10].

Do innych czynników ryzyka należy hospitalizacja — toalety szpitalne, personel medyczny oraz wiek pacjenta — u osób powyżej 65. roku życia zakażenie obserwuje się 20 razy częściej w porównaniu z pacjentami poniżej 20. roku życia. Niektórzy badacze podają również stosowanie inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora histaminowego H2 jako czynnik ryzyka predysponujący do rozwoju zakażenia [11–13].

Obraz kliniczny zakażenia jelit o etiologii *Clostridium difficile* jest bardzo zróżnicowany, od łagodnie przebiegającej biegunki, odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych, do ciężkiego rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, ze wstrząsem, z niedrożnością przewodu pokarmowego i okrężnicą olbrzymią (*megacolon toxicum*), wymagających leczenia chirurgicznego.

Jednak w 90% najczęstszym objawem jest biegunka z towarzyszącymi kurczowymi bólami brzucha, podwyższoną temperaturą ciała i leukocytozą w badaniach laboratoryjnych.

Nawroty choroby występują u 20% pacjentów, zazwyczaj do 3 tygodni od zakończenia leczenia [1, 14].

DIAGNOSTYKA

Podstawą diagnostyki jest badanie kału na obecność *Clostridium difficile* — wykonanie posiewu, wykrycie antygeny lub produktów metabolizmu bakterii, wykrywanie toksyn A i B odczynem aglutynacji lateksowej oraz w badaniu neutralizacji cytotoksyczności na hodowli komórkowej — metoda najbardziej czuła i swoista.

Posiew kału wraz z wykrywaniem produkcji toksyn przez wyhodowany szczep stanowi diagnostyczną metodę referencyjną, jednak z uwagi na szybkość diagnostyki badanie immunoenzymatyczne w kierunku toksyn A i B stanowi suboptymalną metodę diagnostyczną.

Z uwagi na pojawienie się szczepu epidemicznego, wysoce zjadliwego, wytwarzającego również toksynę binarną szerokie zastosowanie znalazł szybki test Gene Xpert *C.difficile*

PCR, charakteryzujący się dużą czułością i swoistością.

W diagnostyce wykonywana jest również endoskopia przewodu pokarmowego w celu stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, jednak mimo wysokiej specyficzności, charakteryzuje się małą czułością i nie jest stosowana rutynowo. W ciężkich przypadkach wykonywana jest również tomografia komputerowa [15–23].

LECZENIE

Wczesne rozpoznanie i wprowadzenie odpowiedniego leczenia w większości przypadków prowadzi do szybkiego ustąpienia biegunki i poprawy stanu klinicznego.

Podstawą leczenia jest odstawienie antybiotyku, zastosowanie diety bezmlecznej, antydyspeptycznej, kleikowej oraz wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej.

Odstawienie antybiotyku u osób z łagodną postacią zapalenia jelit jest skuteczne u 23% pacjentów.

Lekami pierwszego wyboru są podawane doustnie metronidazol w dawce zazwyczaj 3×500 mg lub wankomycyna w dawce 4×125 do 500 mg. W postaciach łagodnych i umiarkowanych metronidazol i wankomycyna charakteryzują się podobną skutecznością, natomiast w postaciach ciężkich jako lek pierwszego rzutu rekomendowana jest wankomycyna. Czas leczenia powinien wynosić 10–14 dni. W ciężkich przypadkach stosuje się wankomycynę doustnie, z metronidazolem podawanym dożylnie. Obecnie trwają badania nad terapią biologiczną, mającą na celu zapobiec nawrotom zakażenia i leczeniem za pomocą odpowiednio spreparowanego kału własnego chorego.

W trakcie terapii obowiązuje reżim sanitarny. Wstępną ocenę skuteczności leczenia powinno się przeprowadzić po 4–6 dniach stosowania metronidazolu i po 3 dniach stosowania wankomycyny. Stosowanie probiotyków w trakcie leczenia nie jest zalecane, można je zastosować po zakończeniu terapii antybiotykiem. Nie zaleca się stosowania leków za-

pierających, hamujących czynność przewodu pokarmowego [22–29].

W przypadku wystąpienia nawrotu zapalenia jelit o etiologii *Clostridium difficile* należy zastosować ten sam antybiotyk, który był skuteczny w poprzednio [30, 31].

Powikłaniami w przebiegu ciężkich przypadków zapalenia są: piorunujące zapalenie jelita z ostrym rozdęciem okrężnicy, niedrożność porażenna, perforacja i zapalenie otrzewnej oraz obrzęki z hipoalbuminemią.

OPIS PRZYPADKÓW

■ Przypadek 1

Pacjentka, 80 lat, przyjęta w stanie ogólnym dość dobrym, z powodu osłabienia, wodnistej biegunki do 10 stolców na dobę, z domieszką śluzu, nudności oraz bólów podbrzusza od 7 dni.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy odwodnienia, wzdęcie brzucha, bóle podbrzusza przy palpacji. W wywiadzie pacjentka leczona ambulatoryjnie ceftraksone 1 × 1,0 g domięśniowo z powodu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, na którą choruje od lat.

Ponadto w wywiadzie odnotowano nadciśnienie tętnicze, miażdżycę uogólnioną, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, a także zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym.

Przy przyjęciu w badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono podwyższone wartości CRP — 33,0 mg/l, bez towarzyszącej leukocytozy. Ponadto w badaniach ustalono występowanie hipoalbuminemii — albuminy 2,60.

W badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono istotnych odchyień od normy, test na obecność adenowirusów i rotawirusów był ujemny, a w typowym posiewie kału flora fizjologiczna.

W wykonanym badaniu kału na obecność *Clostridium difficile* stwierdzono obecność DNA *C. difficile* toksynotwórczego: Toksyna B, Toksyna binarna, Typ 0,27/NAP1/B1 dodatni.

Zastosowano reżim sanitarny. Włączono doustne leczenie metronidazolem w dawce 3 × 500 mg, z dobrą tolerancją. Wyrównywano gospodarkę wodno-elektrolitową płynami podawanymi dożylnie — NaCl 0,9%, glukoza 5%, włączono dietę bezmleczną, antydyspeptyczną, kleikową. Z uwagi na hipoalbuminemię przetoczono 2 × 50 ml 20% albumin *i.v.* Po 4. dobie leczenia uzyskano zmniejszenie liczby wypróżnień do 3–4 papkowatych stolców na dobę, a po 7. dobie 2 stolce częściowo uformowane. Pacjentkę wypisano do domu w 10. dniu leczenia metronidazolem, z zaleceniem kontynuacji terapii w domu przez 4 dni, a następnie wprowadzenia probiotyku zawierającego *Saccharomyces boulardii* [32] 2 × dziennie przez 14 dni. Po 2 dniach pobytu w domu, mimo stosowanego nadal metronidazolu, ponownie wystąpiły u pacjentki biegunka i nudności i została ponownie przyjęta do szpitala. Odstawiono metronidazol, włączono empirycznie wankomycynę doustnie w dawce 4 × 250 mg, po 2 dobach leczenia uzyskując ustąpienie biegunki i szybką poprawę stanu ogólnego. Kontynuowano antybiotykoterapię przez 14 dni. Pacjentkę wypisano w stanie ogólnym dobrym, z dalszymi zaleceniami stosowania probiotyku.

■ Przypadek 2

Pacjentka, 81 lat, przyjęta w stanie ogólnym średnio-ciężkim, z powodu osłabienia, biegunki do 20 stolców na dobę, bez domieszek śluzu czy krwi, nudności i wymiotów treścią pokarmową, z towarzyszącymi niskimi wartościami ciśnienia tętniczego do 90/50 mm Hg od 2 dni. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy kliniczne odwodnienia, bóle podbrzusza przy palpacji.

Przy przyjęciu w badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono podwyższone parametry nerkowe — kreatynina 7,41 mg/dl, GFR 5,59 ml/min/1,73 m², moczownik 188,0 mg/dl — z kwasicą nieoddechową pH 7,3, HCO₃ 10,4 mmol/l, Be 13,6 mmol/l,

a także wysokie parametry stanu zapalnego: CRP 170,4 mg/l, prokalcytonina 2,37 ng/ml.

W wywiadzie odnotowano nadciśnienie tętnicze leczone inhibitorem konwertazy angiotensyny, chorobę refluksową przełyku, stan po usunięciu polipa esicy (*adenoma tubulare*) w 2000 roku, pacjenta neguje przewlekłe choroby nerek, jak również stosowanie antybiotyku czy hospitalizację w ostatnich 3 miesiącach.

W badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy, test na obecność adenowirusów i rotawirusów był ujemny, a w typowym posiewie kału flora fizjologiczna i pojedyncze grzyby.

W wykonanym badaniu kału na obecność *Clostridium difficile* stwierdzono obecność DNA *C. difficile* toksynotwórczego: Toksyna B, Toksyna binarna, Typ 0,27/NAP1/B1 dodatni.

Zastosowano reżim sanitarny. Włączono doustne leczenie metronidazolem w dawce 3 × 500 mg, jednak z uwagi na nietolerancję leczenia — nudności, wzdęcia brzucha — po 2. dobie leczenia włączono wankomycynę w dawce 4 × 125 mg doustnie. Po 3 dniach leczenia uzyskano stopniową poprawę stanu klinicznego, zmniejszenie liczby wypróżnień do 4 papkowatych stolców 4 na dobę, a po 5 dniach do 1–2 uformowanych stolców. Pozostałe leczenie: NaCl 0,9% *i.v.*, glukoza 5% *i.v.*, fraksyparyna 0,3 ml *s.c.*, KCL *i.v.* W badaniach kontrolnych obserwowano przejściową hipokaliemię — K 3,1 mmol/l, po leczeniu uzyskano normalizację parametrów nerko-

wych, zmniejszenie parametrów stanu zapalnego — kontrolne CRP 12,2 mg/l. Pacjentkę wypisano do domu po 14 dniach stosowania wankomycyny, z zaleceniem przyjmowania przez kolejne 14 dni probiotyku — *Saccharomyces boulardii* — 2 × dziennie. Z uwagi na przebytą ponad 10 lat temu polipektomię zaplanowano badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego za miesiąc.

PODSUMOWANIE

Zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile* jest jedną z przyczyn ostrych i przewlekłych biegunek, głównie u pacjentów hospitalizowanych, stosujących antybiotykoterapię i u osób starszych. Każdy pacjent z utrzymującą się biegunką, niereagujący na typowe leczenie lub w stanie ciężkim, z typowym wywiadem chorobowym, z czynnikami ryzyka, powinien mieć wykonane badanie kału w kierunku *Clostridium difficile*. Wczesne wprowadzenie leczenia metronidazolem lub wankomycyną podawanymi drogą doustną, wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i odpowiednia dieta pozwalają uzyskać szybką poprawę kliniczną i zapobiec groźnym powikłaniom. Bardzo ważne jest również zastosowanie reżimu sanitarnego i dokładne mycie rąk przez personel medyczny. Nie zaleca się rutynowego stosowania probiotyku w trakcie leczenia. Mimo skuteczności terapii, ustąpienia biegunki i szybkiej poprawy stanu ogólnego nawroty choroby są dosyć częste [33–40].

PIŚMIENNICTWO

1. Johnson S., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1027–1036.
2. Viscidi R., Wiley S., Bartlett J.G. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. Gastroenterology 1981; 81: 5–9.
3. Kuijper E.J., Coignard B., Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12 (supl. 6): 2–18.
4. Tullus K., Aronsson B., Marcus S., Möllby R. Intestinal colonization with *Clostridium difficile* in infants up to 18 months of age. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 8: 390–393.
5. Larson H.E., Barclay F.E., Honour P., Hill I.D. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. J. Infect. Dis. 1982; 146: 727–733.
6. Gerding D.N., Olson M.M., Peterson L.R. i wsp. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults: a prospective case-controlled epidemiologic study. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 95–100.
7. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R., Mulligan M.E., Silva J. Jr. Society for Healthcare Epidemiology

- of America position paper on *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 459–477.
8. Bartlett J.G., Perl T.M. The new *Clostridium difficile* — what does it mean? *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2503–2505.
 9. Yannelli B., Gurevich I., Schoch P.E., Cunha B.A. Yield of stool cultures, ova and parasite tests, and *Clostridium difficile* determinations in nosocomial diarrhea. *Am. J. Infect. Control.* 1988; 16: 246–249.
 10. Stergachis A., Perera D.R., Schnell M.M., Jick H. Antibiotic-associated colitis. *West J. Med.* 1984; 140: 217–219.
 11. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 334–339.
 12. Chernak E., Johnson C.C., Weltman A. i wsp. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk — four states, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005; 54: 1201–1205.
 13. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Canadian Med. Assoc. J.* 2004; 171: 33–38.
 14. Elixhauser A., Jhung M. *Clostridium difficile*-associated disease in U.S. hospitals, 1993–2005. HCUP Statistical Brief 50. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, Centers for Disease Control and Prevention; April 2008.
 15. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. *Clostridium difficile* colitis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 257–262.
 16. O'Connor D., Hynes P., Cormican M., Collins E., Corbett-Feeney G., Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 2846–2849.
 17. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A.T. i wsp. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2433–2441.
 18. Kim K.-H., Fekety R., Batts D.H. i wsp. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J. Infect. Dis.* 1981; 143: 42–50.
 19. Perelle S., Gibert M., Bourlioux P., Corthier G., Popoff M.R. Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD196. *Infect. Immun.* 1997; 65: 1402–1407.
 20. Geric B., Carman R.J., Rupnik M. i wsp. Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. *J. Infect. Dis.* 2006; 193: 1143–1150.
 21. Kelly C.P. Immune response to *Clostridium difficile* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 8: 1048–1053.
 22. Warny M., Pepin J., Fang A. i wsp. Increased toxins A and B production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366: 1079–84.
 23. Shah A.B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA* 1993; 269: 71–75.
 24. Shim J.K., Johnson S., Samore M.H., Bliss D.Z., Gerding D.N. Primary symptomless colonization by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998; 351: 633–636.
 25. Sanchez J.L., Gerding D.N., Olson M.M., Johnson S. Metronidazole susceptibility in *Clostridium difficile* isolates recovered from cases of *C. difficile* — associated disease treatment failures and successes. *Anaerobe* 1999; 5: 201–4.
 26. Mogg G.A., Arabi Y., Youngs D. i wsp. Therapeutic trials of antibiotic associated colitis. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1980; (supl. 22): 41–45.
 27. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M., Hirschl A.M., Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 813–818.
 28. Bricker E., Garg R., Nelson R., Loza A., Novak T., Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005: CD004610.
 29. Musher D.M., Aslam S., Logan N. i wsp. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1586–1590.
 30. Fekety R., Silva J., Kauffman C., Buggy B., Deery H.G. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am. J. Med.* 1989; 86: 15–19.
 31. Surawicz C.M., McFarland L.V., Elmer G., Chinn J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 1285–1287.
 32. Fekety R., McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Elmer G.W., Mulligan M.E. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 324–333.
 33. Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P., McFarland L.V., Chinn J., Van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96: 981–988.
 34. Surawicz C.M. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (supl. 2): S64–70.
 35. Dendukuri N., Costa V., McGregor M., Brophy J.M. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *Canad. Med. Assoc. J.* 2005; 173: 167–170.
 36. Na X., Kelly C. Probiotics in *Clostridium difficile* infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011; 45 (supl.): S154–158.
 37. Beckly J., Lewis S. Probiotics and antibiotic associated diarrhoea: the case for probiotics remains unproved. *BMJ* 2002; 325: 901.
 38. Bignard G. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 1998; 40: 1–15.
 39. Gerding D.N. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000; 250: 127–139.
 40. Owens R.C. Jr., Donskey C.J., Gaynes R., Loo V.G., Muto C.A. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (supl. 1): S19–S31.