

О.И. Ныркова<sup>1</sup>, М.К. Бехтерева<sup>1</sup>, А.С. Кветная<sup>2</sup>, Л.И. Железова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

<sup>2</sup> НИИ детских инфекции Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

# Антибиотик-ассоциированные диареи: проблемы и решения

### Контактная информация:

Ныркова Ольга Ивановна, научный сотрудник отдела кишечных инфекций НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Полова, д. 9. тел.: (812) 324-52-30, e-mail: nirkova\_oi@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*В обзоре литературы освещены современные представления о механизмах развития антибиотик-ассоциированных диарей, рассмотрены особенности течения данного состояния в зависимости от этиологических факторов, основные принципы диагностики и направления лечебной тактики. Цель авторов — привлечь внимание клиницистов всех специальностей к данной проблеме.*

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированные диареи, *Clostridium difficile*, диагностика, терапия.

54

Патологические состояния, связанные с развитием синдрома острой диареи, чрезвычайно разнообразны. Потенциальные факторы агрессии, среди которых выделяют инфекционные и неинфекционные причины, лежат в основе этиологической классификации острых диарей. Отдельно рассматривается группа антибиотик-ассоциированных диарей (ААД). Целесообразность такого выделения определяется, в первую очередь, указанием на триггерную роль антибактериальной терапии, обусловлена неоднородностью причин и механизмов поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, соответственно, отличной манифестацией клинических проявлений.

В последние годы проблеме ААД уделяется повышенное внимание. Использование антибиотиков во всех областях медицины, зачастую необоснованные показания для их применения, свободный доступ для потенциального потребителя, — все это приводит к нерациональному использованию препаратов, начиная с раннего возраста. Согласно исследованиям, проведенным Е. С. Белозеровым (1999), только 20% детей не получают антибиотики в течение первого года жизни, тогда как к 14 годам 1/3 детей

имеют свыше 16 эпизодов приема таких препаратов (рис. 1). Не умаляя клинической значимости противомикробной терапии, необходимо помнить о потенциальном риске развития ее нежелательных эффектов. Антибактериальные препараты занимают одно из ведущих мест в развитии осложнений и побочных реакций, обуславливая, по некоторым данным, до 37,2% всех лекарственных осложнений (Ковалев и соавт.). Наибольшая доля побочных эффектов приходится на аллергические осложнения, второе место по частоте развития антибиотик-индуцированных состояний принадлежит поражениям ЖКТ. Недостаточная осторожность клиницистов и отсутствие обязательной регистрации лекарственных осложнений не позволяет установить истинные масштабы развития ААД. Однако, опираясь на данные зарубежных исследований, о роли ААД в структуре острого диарейного синдрома можно говорить у 5–30% госпитализированных пациентов [1]. О развитии ААД свидетельствуют как минимум три и более эпизодов неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибиотиков или спустя 4–8 нед после их отмены, если не выявлена иная причина диареи.

O.I. Nirkova<sup>1</sup>, M.K. Bekhtereva<sup>1</sup>, A.S. Kvetnaya<sup>2</sup>, L.I. Zhelezova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sankt-Petersburg State Pediatric Academy

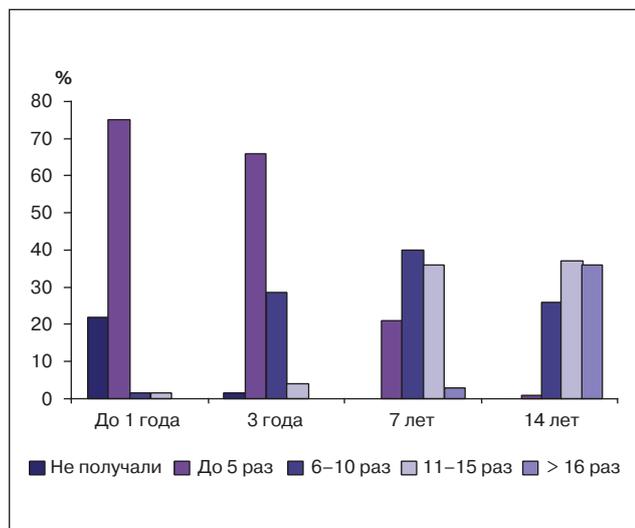
<sup>2</sup> Scientific Research Center of Pediatric Infections Russian Federal Medical Biologic Agency

## Antibiotic-associated diarrhea. Problems and solutions

*In a literature survey we have enlightened modern conceptions of antibiotic-associated diarrhea genesis, peculiarities of a clinical course of the disease depending on the etiology, main diagnostic principles and treatment approaches. Author's objective was to attract attention of medical professionals from all specialties to this problem.*

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, diagnostics, treatment.

**Рис. 1.** Частота назначения антибактериальной терапии в детской популяции [по Е.С. Белозерову, 1999]



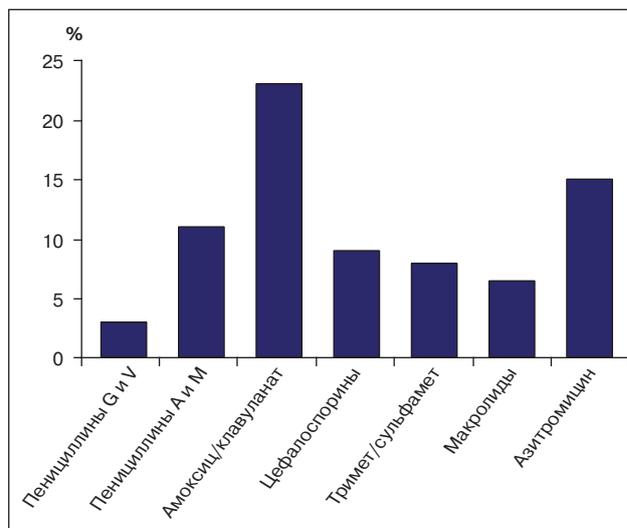
В настоящее время доказано, что в качестве причины ААД может выступать любой антибактериальный препарат. Чаще всего развитие диареи наблюдается при использовании цефалоспоринов (9–43%), клиндамицина (20–30%), амоксициллина/клавуланата (23–71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), макролидов (8–16%) [2, 3]. В работах некоторых авторов сообщается о достоверно более низкой частоте развития ААД (у 1–2% взрослых пациентов) при монотерапии ко-тримоксазолом и фторхинолонами [4, 5]. У детей наибольшая частота случаев ААД обусловлена использованием защищенных пенициллинов и макролидов, что, вероятно, объясняется высокой частотой их применения в педиатрической практике [2, 6] (рис. 2).

Общепризнано, что путь введения антибиотика не влияет на частоту манифестации ААД. С учетом фармакокинетических механизмов при парентеральном введении антибиотика с энтерогепатической циркуляцией также оказывают агрессивное воздействие на ЖКТ, выделяясь в активной форме или в виде метаболитов с желчью, секретами слизистой тонкой и толстой кишки. С точки зрения влияния длительности антибактериальной терапии на риск развития ААД существуют различные мнения. J. Wistrom и соавт. (2001) указывают на достоверно более низкую вероятность развития диареи, если курс лечения антибиотиками не превышает 72 ч [3]. Исследования других авторов не выявили подобной корреляции, опираясь на факты развития ААД даже после однократного приема препарата [7]. Такие разногласия, возможно, объясняются неоднозначностью механизмов поражения ЖКТ.

ААД является полиэтиологическим заболеванием, которое может быть вызвано рядом инфекционных и неинфекционных причин. В этой связи принято выделять идиопатическую ААД, когда не установлена причинно-следственная связь диареи с конкретным возбудителем, и инфекционную ААД.

Патогенетические звенья идиопатической ААД многообразны и могут быть обусловлены фармакологическими эффектами собственно антибиотиков. В этой связи доказано влияние макролидов на мотилиновые рецепторы желуд-

**Рис. 2.** Частота эпизодов ААД у детей в зависимости от типа антибактериального препарата [2]



ка и двенадцатиперстной кишки, клавулановой кислоты на моторную функцию ЖКТ, прямой токсический эффект тетрациклинов на энтероциты, влияние цефтриаксона и цефоперазона на развитие билиарной недостаточности и мальдигестии [8–10]. В других случаях развитие идиопатической ААД обусловлено изменением количественного и качественного состава бактериальной флоры кишечника, что приводит к изменению метаболизма углеводов, нарушению деконъюгации желчных кислот и, как следствие, развитию осмотической диареи [7, 10, 11]. Диарея, возникающая в более поздние сроки, по-видимому, связана с синдромом избыточного бактериального роста. Используя современные методы функциональной оценки микробиоценоза кишечника, А. И. Парфенов и соавт. показали существенное увеличение колонизационной активности бактериальной флоры тонкой кишки (у 7–30 из 50 контролируемых микроорганизмов), превышающее в 2–5 раз нормальные значения [12].

Среди факторов риска развития идиопатической ААД основное значение имеет возраст до 5 лет и старше 65 лет, высокие дозы антибиотиков, длительность курса, применение комбинированных схем терапии или частая смена препаратов, а также хроническая патология ЖКТ и иммунодефицитные состояния [7, 13].

Клинические симптомы идиопатической ААД дебютируют, как правило, во время лечения и характеризуются развитием диарейного синдрома, не сопровождающегося температурой, интоксикацией и воспалительными изменениями гемограммы. Во многих случаях указанное состояние носит самолимитирующий характер или прекращается после отмены или снижения дозы антибиотика.

Иные механизмы поражения ЖКТ развиваются при инфекционной природе ААД. В данном случае основными факторами агрессии являются цитотоксические субстанции, выделяемые возбудителями, которые обладают прямым повреждающим воздействием на кишечный эпителий и индуцируют местный воспалительный процесс, вплоть до развития геморрагического и псевдомембранозного колита. В настоящее время считается, что потенциальными триггерами ААД могут выступать *Staphylococcus*

*aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens* тип А, *Proteus spp.*, *Candida spp.*, составляя значительную долю в этиологии заболевания [7, 9, 10, 14].

Наиболее серьезную опасность представляет развитие *Clostridium difficile*-инфекции (CDI), ответственной за 15–30% случаев инфекционной ААД и 98% случаев псевдомембранозного колита. Особенности возбудителя CDI является способность к продукции двух экзотоксинов белковой природы, играющих основную роль в патогенезе заболевания. Токсин А (TcdA) является типичным энтеротоксином, действие которого определяет провоспалительный и просекреторный эффекты. Доказано, что токсин А стимулирует высвобождение медиаторов воспаления и биологически активных веществ, оказывая системное и местное воздействие, способен вызывать дегрануляцию тучных клеток и хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов [13–16]. Токсин В (TcdB) характеризуется свойствами цитотоксина, оказывает прямой цитопатический эффект, вызывая структурные повреждения слизистой кишки и, как следствие, нарушение ее барьерной функции. Механизмы развития диареи, ассоциированной с *C. difficile*, неоднозначны. С позиций патогенеза тип диареи можно определить как смешанный, включающий секреторный компонент (воздействие энтеротоксина и желчных кислот), осмотический (нарушение обмена углеводов) и экссудативный (воспалительная экссудация в просвет кишечника) механизмы [17].

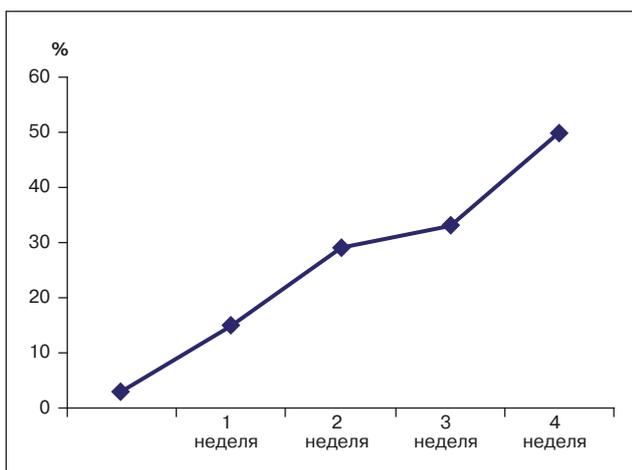
Однако не всегда колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile* приводит к манифестации клинических проявлений. Согласно литературным данным, частота бессимптомного носительства токсигенных клостридий существенно варьирует в популяции здорового населения и составляет 50–60% у новорожденных, существенно снижается после первого года жизни, достигая показателей 3–5% у взрослого населения [15, 18]. Наиболее вероятное объяснение высокой и вместе с тем безманифестной колонизации возбудителя у новорожденных *C. difficile* — отсутствие специфичных, высокоаффинных рецепторов к токсинам *C. difficile* и протективный анти-токсический эффект материнских антител. Не исключено, что одним из факторов, предрасполагающих к колониза-

ции *C. difficile* у новорожденных, является период становления микробиоты ЖКТ. Многочисленными исследованиями показано, что эндогенная микрофлора кишечника обладает ингибирующим влиянием на *C. difficile*, поэтому у взрослых обязательным условием для формирования носительства возбудителя считается изменение состава нормальной микробиоты кишечника [19].

Развитие *C. difficile*-инфекции может быть связано с двумя факторами: эндогенной активацией возбудителя и контактно-бытовым инфицированием [14, 15, 20, 21]. В пользу последнего свидетельствует высокая частота выделения возбудителя у госпитализированных пациентов, которая в зависимости от длительности госпитализации и профиля лечебного учреждения достигает 50% (рис. 3). В этом случае передача возбудителя контактно-бытовым путем обуславливает вспышки нозокомиальной инфекции, особенно в хирургических, терапевтических, гериатрических стационарах. По данным S. Alrfai и соавт., среди основных причин нозокомиальных диарей у детей младше 5 лет CDI занимает второе место, составляя 21%. После колонизации кишечника *C. difficile* развитие манифестных форм заболевания определяется множеством факторов, главными из которых являются длительность госпитализации и антибактериальная терапия [20, 22–24]. Среди эндогенных факторов риска необходимо выделить возраст менее 5 лет и старше 65 лет, наличие иммунодефицитных состояний, хроническую патологию ЖКТ, тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания и т.д.). Практически любой антибактериальный препарат может выступать триггером CDI, однако чаще всего развитие заболевания связывают с приемом цефалоспоринов, фторхинолонов и бета-лактамов антибиотиков. Результаты многолетних исследований J. Pepin, L. Valiquette, M. Alary (2004) показали максимальную частоту развития CDI при использовании хинолонов (55%), цефалоспоринов II и III генерации (30 и 24%, соответственно) и пенициллинов расширенного спектра (15%). Риск заболевания, обусловленный применением аминогликозидов, макролидов, клиндамицина, не превышал 8–10% [25–27].

В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция не только к росту заболеваемости, но и к увеличению летальности, обусловленной CDI. Масштабы вспышек, которые были зарегистрированы сначала в США и Канаде, а в последствии и в Европе, многие авторы рассматривают как угрозу эпидемии новым гипервирулентным штаммом *C. difficile*, классифицируемым как риботип NAP1/O27 [22, 24, 27–29]. Этот возбудитель обладает высокой устойчивостью к цефалоспорином и фторхинолонам, вызывает преимущественно тяжелые формы инфекции, приводит к жизнеугрожающим осложнениям и является причиной существенного роста летальности [30–32]. Кроме того, появились сообщения о развитии инфекции у лиц, относящихся к группе с низким риском развития CDI, в том числе у амбулаторных пациентов, не имеющих осложненного соматического анамнеза. Анализ летальных случаев, проведенный в стационарах, медицинских учреждениях длительного пребывания и амбулаториях США за 5 лет, показал доминирующую роль *C. difficile*

**Рис. 3.** Зависимость частоты колонизации кишечника *C. difficile* от длительности госпитализации больных, % [21]



# НАЧИНАЯ КУРС АНТИБИОТИКОВ, НЕ ЗАБУДЬТЕ ПРО ЛИНЕКС!

Реклама

Регистрационный номер: П №012084/01

**С ПЕРВОГО ДНЯ**  
**КУРСА**  
**АНТИБИОТИКОВ\***



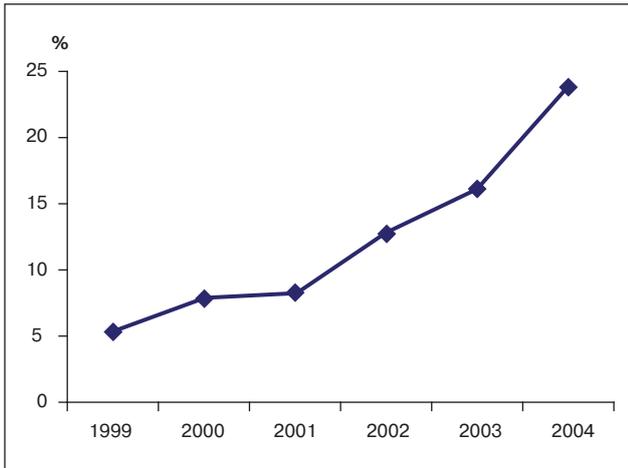
\* Линекс можно применять с 1-го дня курса антибиотиков

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,  
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

123317 Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц», эт. 8-9, ЗАО «Сандоз», т.: 8 (495) 660-75-09  
a Novartis company

 **SANDOZ**

**Рис. 4.** Число летальных случаев CDI в США (на млн населения) [по Mattju D. Redelings et al., 2007]



среди всех возбудителей диарей в развитии неблагоприятных исходов (рис. 4). Причем в половине случаев CDI являлась основной причиной смерти. Кульминацией проблемы послужили данные отчета национальной статистики в Великобритании: в 2007 г. в Англии и Уэльсе от CDI зарегистрировано в 5 раз больше смертельных случаев, чем от метициллин-резистентного золотистого стафилококка (рис. 5). Анализ причин появления эпидемического подъема CDI указывает на прямую корреляцию частоты распространения данной инфекции с широким применением в стационарах цефалоспоринов и фторхинолонов. В детской популяции неблагоприятная эпидемиологическая ситуация также связана с ростом заболеваемости госпитализированных детей. По результатам проспективного исследования, проведенного в 22 детских клиниках США, заболеваемость CDI у детей возросла на 53% в сравнении с 2001 г. [1]. Ранее было установлено, что *C. difficile* является одной из основных причин нозокомиальных диарей у детей (рис. 6), частота которой сопоставима лишь с вирусными возбудителями (рота- и аденовирусами). Спектр клинических проявлений CDI включает в себя различные манифестные формы: от нетяжелой водяни-

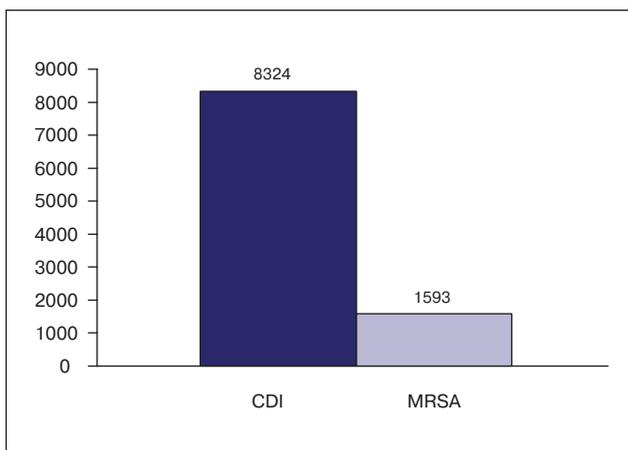
стой диареи до редко встречающегося, но очень тяжело протекающего псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих состояний.

Симптоматика CDI проявляется обычно на фоне антибактериальной терапии, чаще на 4–10-й дни от начала лечения. Известны случаи развития заболевания спустя несколько недель после прекращения приема антибактериального препарата, что существенно затрудняло диагностику заболевания.

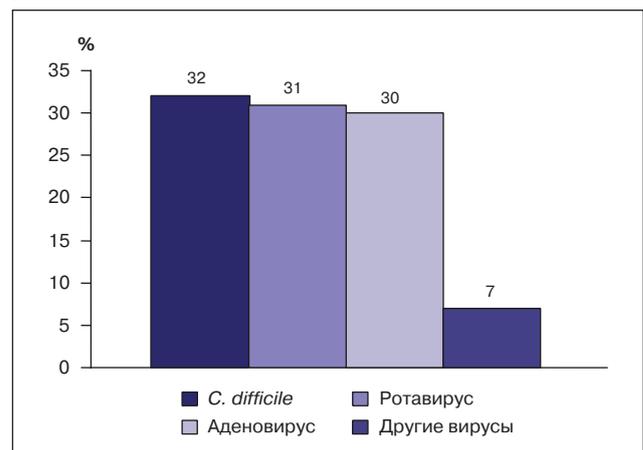
Основным клиническим синдромом CDI является диарея, патогенетический тип которой определяется характером поражения ЖКТ. Наиболее легкой манифестной формой заболевания считается *C. difficile*-ассоциированная диарея (CDAD), которая регистрируется у 1/3 больных; характеризуется развитием умеренной водянистой диареи, не сопровождающейся абдоминальной болью, лихорадкой, интоксикацией и воспалительными изменениями в гемограмме. Для течения CDAD не характерно повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие местной воспалительной реакции, а тяжесть состояния определяется исключительно развитием синдрома дегидратации. В большинстве случаев диарея прекращается после отмены антибиотика, не требует проведения специфической этиотропной терапии, в редких случаях принимает упорное волнообразное или рецидивирующее течение.

При развитии *C. difficile*-ассоциированного колита (CDAC), который регистрируется в среднем у 64% пациентов с CDI, преобладает смешанный секреторно-инвазивный тип диареи, характеризующийся многократным водянистым стулом с примесью слизи и крови. Частота стула может достигать 10–15 эпизодов в сутки; типичным симптомом являются схваткообразные боли в животе, усиливающиеся перед дефекацией. Тяжесть состояния определяется не только степенью местного воспалительного синдрома, но и развитием интоксикации, которая регистрируется у 60–75% пациентов с CDAC. Отличительной особенностью антибиотик-ассоциированного колита является длительное (до 8–10 нед) или волнообразное течение диареи, резистентное к патогенетической терапии. Эндоскопическая картина не имеет специфичности:

**Рис. 5.** Число летальных исходов от CDI и MRSA (на млн населения) [UK Office for National Statistics, 2007]



**Рис. 6.** Возбудители нозокомиальных диарей у детей [по Д. Лэнгли, Д. Леблан et al., 2002]



обнаруживается отечность и гиперемия слизистой толстой кишки с наличием множественных эрозивных образований. Изменения гемограммы, как правило, характеризуются умеренным лейкоцитозом.

Псевдомембранозный колит (ПМК) — наиболее тяжелая манифестная форма CDI, регистрируется редко, составляя в структуре инфекционных ААД примерно 4%. Манифестирует остро, чаще с развития водянистой диареи, которая в дальнейшем приобретает воспалительный характер с примесью крови и лейкоцитов в каловых массах. Клиническая картина ПМК сопровождается фебрильной лихорадкой, интоксикацией, абдоминальным синдромом. Боли в животе характеризуются выраженной интенсивностью, часто наблюдаются тенезмы, ложные позывы на дефекацию, развивается клиника проктита. Частота стула может достигать более 20 раз в сутки, вследствие развития экссудативной энтеропатии и значительной потери белка с испражнениями может прогрессировать гипоальбуминемия и отеки [7, 14, 24]. Заболевание всегда сопровождается воспалительными изменениями гемограммы, характерен лейкоцитоз  $10-20 \times 10^9/\text{л}$ , в отдельных случаях наблюдается лейкомоидная реакция. Лейкопения у больных с ПМК регистрируется редко и служит предиктором фульминантного течения. Эндоскопическая картина ПМК характеризуется малоизмененной слизистой толстой кишки, на которой обнаруживаются возвышающиеся беловато-желтые бляшки (псевдомембраны), состоящие из фибрина, некротизированных эпителиальных клеток и лейкоцитов. Наиболее выраженные изменения обнаруживаются в дистальных отделах ободочной и прямой кишки. Прогноз при ПМК всегда серьезный. Прогрессирование заболевания, рецидивирующее течение может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений — перфоративному перитониту, токсическому мегаколону, инфекционно-токсическому шоку и др. При отсутствии терапии летальность достигает 30%.

Учитывая многообразие форм CDI, диагностический алгоритм должен базироваться, в первую очередь, на эпидемиологических данных, важнейшими из которых являются предшествующая или текущая антибактериальная терапия и госпитализм, которые определяют необходимость дальнейшего лабораторного поиска (табл.). Лабораторная диагностика обязательно включает исследование фекалий на токсины *C. difficile* с помощью иммуноферментного анализа, латекс-агглютинации, иммунохроматографического метода. При наличии отрицательного результата у пациентов с клинически высокой вероятностью CDI необходимо повторное обследование через 24 ч. Культуральный метод или детекция возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции имеют вспомогательное значение, так как не позволяют судить о токсигенности клостридий. Диагностика ПМК требует проведения эндоскопического исследования с морфологическим изучением биоптатов толстой кишки, позволяющим выявить специфичные для данной формы CDI признаки.

Тактика терапии ААД определяется прежде всего клинической формой и этиологией заболевания.

Идиопатическая ААД не требует специфического лечения и, как правило, купируется самостоятельно после

Таблица. Методы диагностики CDI

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
Развитие диарейного синдрома на фоне АБ-терапии
Использование АБ за 4–8 нед до начала заболевания
Повторные или длительные курсы АБ
Госпитализм
Псевдомембранозный колит в анамнезе
КЛИНИЧЕСКИЕ
Развитие водянистой или инвазивной диареи в сочетании с лихорадкой, интоксикацией в зависимости от формы CDI
ЛАБОРАТОРНЫЕ
Определение токсина А и/или В <i>C. difficile</i> (иммуноферментный анализ, иммунохроматографический метод, латекс-агглютинация)
ПЦР фекалий <i>C. difficile</i> — вспомогательное значение
Культуральный метод — вспомогательное значение
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
Эндоскопическое исследование толстой кишки
Морфология биоптатов
Компьютерная томография органов брюшной полости

Примечание. CDI — *Clostridium difficile*-инфекции; АБ — антибиотик; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

отмены антибактериального препарата. При сохранении диарейного синдрома, связанного с неспецифическими изменениями микрофлоры кишечника, целесообразно назначение пробиотиков.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности препаратов, в состав которых входят представители нормальной микрофлоры кишечника. Согласно проведенным исследованиям, высокоэффективными в лечении ААД являются препараты, содержащие бактерии *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus GG* и др. [12, 33–35]. Наиболее важные биологические эффекты пробиотиков связаны с их способностью к адгезии и колонизации слизистых оболочек кишечника синтезировать бактерицидные вещества (молочную кислоту и короткоцепочечные жирные кислоты, перекиси водорода, сероводорода), вступать в конкурентные взаимоотношения с патогенной и условно-патогенной микрофлорой, стимулировать иммунную систему. Многогранность пробиотических эффектов обуславливает ингибирующее влияние на развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, подавляет их колонизационную активность, препятствует адгезии и инвазии в эпителиоциты кишечника [13, 33, 34].

Одним из наиболее широко применяемых в нашей практике пробиотических препаратов, рекомендуемых для профилактики и лечения ААД, является Линекс (Лек, Словения). Это комбинированный препарат, в состав которого входят представители нормофлоры кишечника: *Bifidobacterium infantis*, *L. acidophilus*, *E. faecium*. Пробиотические компоненты, входящие в его состав, характеризуются устойчивостью к большинству анти-

биотиков [36]. Важным свойством препарата является доказанное отсутствие возможной транслокации генов резистентности от штаммов пробиотика другим представителям кишечной микрофлоры [13], в связи с чем Линекс может быть рекомендован с первого дня антибактериальной терапии — с целью профилактики развития ААД. Биологические эффекты включенных в препарат штаммов играют важную роль в продукции короткоцепочечных жирных кислот, обеспечении трофики эпителия, антагонизма по отношению к патогенным и условно-патогенным возбудителям, и как следствие, определяют поддержание нормобиоценоза кишечника. Результаты исследования, приведенные в работе С.В. Бельмера (2004), свидетельствуют о высокой эффективности препарата в лечении антибиотик-ассоциированного дисбиоза у детей [37]. Согласно представленным данным, применение препарата в возрастных дозах способствовало купированию клинических проявлений ААД у большинства детей уже к концу первой недели терапии и улучшению микробиологических показателей у всех пациентов испытываемой группы. Кроме того, показано, что одновременное назначение пробиотика в комбинации с антибактериальной терапией исключало развитие манифестной формы ААД в 54% случаев.

Лечение ААД, ассоциированной с *C. difficile*, более сложное и зачастую требует комплекса мероприятий, включающих этиотропную терапию. Обязательным условием считается отмена антибактериального средства, вызвавшего появление диареи, и проведение патогенетической терапии, направленной на коррекцию водно-электролитных нарушений. У 15–20% больных эта мера приводит к регрессу клинических проявлений заболевания [38]. Показаниями к назначению этиотропной терапии CDI являются нарастание симптомов интоксикации, лихорадка, усиление диареи водянистого или экссудативного характера, гемоколит, воспалительные изменения в гемограмме, тяжелые и рецидивирующие формы инфекции. У детей раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном назначение этиотропной терапии считается обоснованной даже при легких формах CDI.

Спектр антибиотиков, используемых для лечения CDI, включает метронидазол, ванкомицин, бацитрацин, тейкопланин, фузидиевую кислоту, рифаксимин, ко-тримоксазол [7, 39, 40]. Препаратами первой линии являются метронидазол и ванкомицин, которые сопоставимы по клинической эффективности. По-прежнему продолжают дискуссии о выборе стартового препарата. С позиции невысокой стоимости и во избежание формирования устойчивых к ванкомицину энтерококков рекомендуется начинать монотерапию метронидазолом. Важным условием применения антибиотиков является пероральный путь введения, позволяющий достигнуть максимальной концентрации препарата в кишечнике. При развитии urgentных состояний, невозможности перорального приема иного рода, необходимости комбинированной антибактериальной терапии допускается внутривенное введение метронидазола. По результатам зарубежных исследований, при внутривенном введении концентрация метронидазола в фекалиях сопоставима с уровнем, достигаемым при пероральном применении препарата

[7, 40, 41]. Метронидазол назначают по 250 мг 4 раза в день или 500 мг 3 раза в день; в детском возрасте суточная доза препарата составляет 20 мг/кг в 4 приема перорально или внутривенно. Курс терапии определяется клинической формой, степенью тяжести заболевания и составляет 7–14 дней. Показаниями к назначению ванкомицина являются тяжелая форма и рецидивирующее течение CDI, высокий лейкоцитоз, почечная недостаточность, сепсис, септический шок, токсический мегаколон и неэффективность метронидазола в течение 48–72 ч от начала применения [25, 38, 42]. К маркерам, свидетельствующим о тяжелом течении CDI, относят фебрильную лихорадку, постоянные или продолжительные (более 2 ч) боли в животе, высокий лейкоцитоз на момент постановки диагноза (более  $15 \times 10^9/\text{л}$ ), нарушение функции почек, доказательства тяжелого колита [24, 27, 43]. Кроме того, ванкомицин является препаратом выбора при лечении ААД, вызванной высоковирулентным штаммом *C. difficile* — NAP1/027 [44]. Ванкомицин назначают в дозе 125–500 мг 4 раза, детям — по 40 мг/кг в сут (но не более 2 г в сут) перорально в течение 7–10 дней. При отсутствии положительного клинического эффекта может применяться комбинация антибиотиков.

Зарубежный опыт использования антибиотиков резерва показал высокую клиническую эффективность нитазоксанида, сопоставимую с лечением метронидазолом [27]. Другие авторы отмечают положительный терапевтический эффект рифаксимицина в комбинации с ванкомицином или в качестве монотерапии у больных с рецидивирующей CDI [45, 46]. Однако авторы указывают на возможность формирования антибиотик-резистентных штаммов *C. difficile*, особенно при монотерапии рифаксимицином. У нас имеется собственный опыт успешного лечения рецидива ПМК препаратом рифаксимин в дозе 200 мг 3 раза в сут, курсом 7 дней. После терапии повторных рецидивов у больного не отмечалось. В детской практике применение рифаксимицина имеет возрастные ограничения до 12 лет.

До конца нерешенной остается тактика ведения пациентов с рецидивирующей CDI. После успешного лечения рецидивы наблюдаются в среднем у 20% больных, манифестируя в сроки от 10 дней до 2 мес, у 2–8% — отмечаются множественные эпизоды инфекции. В работе D. Blossom (2007) утверждает, что, по крайней мере, половину всех повторных случаев CDI составляют реинфекции [47]. Факторами, определяющими риск рецидива, являются возраст старше 65 лет, высокий лейкоцитоз в начальный период заболевания, назначение антибактериальной терапии по поводу сопутствующих заболеваний. Кроме того, установленным фактом является то, что каждый случай рецидива создает вероятность последующего рецидива у 50–65% пациентов [48]. Терапия рецидива CDI заключается в назначении более продолжительных курсов этиотропного лечения с постепенной отменой препаратов, использовании комбинации антибиотиков; рассматривается возможность применения внутривенных иммуноглобулинов. Опыт использования внутривенных иммуноглобулинов в зарубежной практике незначителен, тем не менее описано положительное влияние препаратов в лечении повторных эпизодов инфекции [47].

Энтеросорбция как метод эфферентной терапии, обуславливающий связывание токсинов эндогенного и экзогенного происхождения и обеспечивающий цитопротективный эффект слизистой оболочки кишечника, является необходимой составляющей терапии легких форм CDI. В качестве энтеросорбентов используются Диосмектит, Холестирамин, Полисорб, препараты на основе лигнина и др. Прием энтеросорбентов рекомендуется продолжать до нормализации характера стула, в среднем 7–10 дней. При пероральном введении этиотропных средств одновременное применение энтеросорбентов нецелесообразно ввиду возможной элиминации и снижения терапевтической концентрации антибиотиков в просвете кишки.

Особо следует отметить, что при тяжелых формах *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозном колите нельзя использовать препараты, снижающие моторику кишечника.

В настоящее время перспективным направлением в лечении и профилактике CDI является использование пробиотиков [34–37]. Основанием обязательного включения пробиотиков в терапию CDI явилось множество исследований, доказывающих клиническую эффективность бактериальных штаммов в лечении CDI. Например, доктором M. Pochapin показана эффективность *Lactobacillus GG* (LGG) при лечении ААД в сравнении с плацебо. A. D'Souza опубликовал результаты мета-анализа применения пробиотиков при ААД в период с 1966 по 2002 гг.: на основании результатов 9 открытых рандомизированных исследований был сделан вывод, что LGG, *Saccharomyces boulardii* и *E. faecium* SF68 эффективно редуцируют ААД, а LGG и *S. boulardii*, кроме того, достоверно устраняют ее рецидивы [9, 49]. Механизм действия пробиотиков различный. Установлено, что *S. boulardii* способны повреждать рецепторы для токсина А и В *C. difficile* путем продукции протеазы, а LGG продуцируют антимикробные субстанции, ингибирующие рост *C. difficile*. Кроме того, у некоторых пробиотических штаммов (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus GG*, *E. faecium* SF68) доказан антитоксический эффект в отношении возбудителя CDI [26].

Выполнено несколько исследований, посвященных изучению профилактической эффективности пробиотиков. Согласно известным мета-анализам, проведенным A. D'Souza и соавт., F. Cremonini и соавт., эффективность пробиотиков (*B. longum*, *E. faecium*, *L. acidophilus*, *L. casei*, LGG) в профилактике ААД в сравнении с плацебо была очень высока [50, 51]. Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что *S. boulardii* снижают риск раз-

вития ААД в 2 раза, а вероятность возникновения ААД, ассоциированной с *C. difficile*, в 3 раза [34].

Существует мнение, что терапию пробиотиками при манифестной форме ААД следует начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза. Однако, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие лечебную эффективность многих пробиотических штаммов, стандартизированные подходы, определяющие сроки, дозы назначения препаратов, длительность терапии, не разработаны.

Профилактика ААД любой этиологии заключается, прежде всего, в контроле за проведением антибактериальной терапии. Установлено, что ограничение использования антибиотиков классов риска привело к значительному снижению заболеваемости CDI у госпитализированных пациентов [52]. Кроме того, у лиц из групп риска по развитию ААД с профилактической целью оправдано комбинированное использование энтеросорбентов и пробиотиков. В качестве пробиотиков предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим природной устойчивостью к антибиотикам.

Большую роль в предупреждении распространения CDI играют противозидемические мероприятия. При установлении этиологической роли *C. difficile* желательнее изолировать больного в отдельную палату [14, 23, 53]. Нозокомиальное инфицирование бывает следствием контактно-бытового инфицирования, в том числе через руки персонала, специализированные средства ухода за больным, инстументарий и т.д. Установлено, что спиртосодержащие дезинфектанты не обладают активностью в отношении спор *C. difficile*, поэтому при контакте с больным рекомендуется использование резиновых перчаток и обработка рук водой с мылом. Дезинфекция инвентаря, мебели и помещений должна проводиться с использованием свежеприготовленных хлорсодержащих растворов (6% гипохлорит).

Таким образом, ААД — важная проблема современного здравоохранения, в том числе в педиатрической практике. Решение ее зависит от единства подходов к профилактике и рациональному использованию антибактериальных препаратов в терапии различных нозологических форм. Существенное значение в предупреждении диарей, ассоциированных с антибиотиками, принадлежит использованию пробиотических препаратов. Одним из таких препаратов с доказанной устойчивостью к действию большинства антибактериальных препаратов является поликомпонентный пробиотический препарат Линекс, который следует рекомендовать с первого дня антибактериальной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim K.H., Fekety R., Batts D.H. et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis // *J. Infect. Dis.* — 1981; 143: 42–50.
2. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003; 37 (1): 22–26.
3. Wistrom J., Northy S. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001; 47: 48–50.
4. Acar J.F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora // *Chemother.* — 2001; 47 (3): 15–23.
5. Golledge C.L., Carson C.F., Oneill G.L. et al. Ciprofloxacin and *Clostridium difficile*-associated diarrhoea // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1992; 30: 141–147.
6. Boenning D.A., Fleisher G.G., Campos J.M. et al. *Clostridium difficile* in a pediatric outpatient population // *Pediatr. Infect. Dis.* — 1982; 1: 336–338.
7. Малов В.А. Антибиотик-ассоциированные диареи // *Клин. микробиол.* — 2002; 4 (1): 185–197.

8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 168 с.
9. Корниенко Е.В. Механизмы воздействия антибиотиков на кишечник, роль энтерола в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Фарматека. — 2002; 10: 33–37.
10. Лузина Е.В. Антибиотик-ассоциированная диарея // Сибирский медицинский журнал. — 2009; 2: 122–124.
11. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению // Фарматека. — 2003; 10: 65–71.
12. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотик-ассоциированной диареей // Справочник поликлинического врача. — 2006; 2.
13. Шульпекова Ю.О. Антибиотик-ассоциированная диарея // РМЖ. — 2007; 15 (6): 1–6.
14. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. — 2002; 346: 334–339.
15. Barbut F., Petit J.C. Epidemiology of *Clostridium difficile* nosocomial infections // Presse Med. — 1996; 25 (8): 385–392.
16. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. — 2007; 3: 64–69.
17. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2002; 3: 200–232.
18. Stark P.L., Lee A., Parsonage B.D. Colonization of the large bowel by *Clostridium difficile* in healthy infants: quantitative study // Infect. Immun. — 1982; 35: 895–899.
19. Hell M., Sickau K., Chmelizek G. et al. Absence of *Clostridium difficile* stool carriage in asymptomatic volunteers // FMC. Proceedings. — 2011; 5 (6): 183.
20. Frost F., Craun G.F., Calderon R.L. Increasing hospitalization and death possibly due to *Clostridium difficile* diarrheal disease // EID. — 1998; 4 (3): 619–625.
21. Hirschorn L.R., Trnka Y., Onderdonk A. et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea // J. Infect. Dis. — 1994; 169: 127–133.
22. Dubberke E.R., Butler A.M., Reske K.A. et al. Attributable outcomes of endemic *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical patients // Emerg. Infect. Dis. — 2008; 14: 1031–1038.
23. Kuntz J.L., Chrischilles E.A., Pendergast J.F. et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study // BMC. Infectious Dis. — 2011; 11: 194.
24. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality // N. Engl. J. Med. — 2005; 353: 2442–2449.
25. Nelson R. Antibiotics for treatment *Clostridium difficile*-associated diarrhea at adults / Kokranovsky Database Syst. Rev. Release 3, 2007. — CD004610.
26. Парфенов И.А., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // Consilium Medicum. — 2002; 2: 24–27.
27. Pepin J., Saheb N., Coulombe M.S.A. et al. Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec // Clin. Infect. Dis. — 2005; 41: 1254–1260.
28. Goorhuis A., Bakker D., Corver J. et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078 // Clinical Infectious Diseases. — 2008; 47: 1162–1170.
29. Stabler R.A., He M., Dawson L. et al. Comparative genome and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* O27 strains provides insight into the evolution of a hypervirulent bacterium // Genome Biology. — 2009; 10: 102.
30. Brazier J.S., Patel B., Pearson A. Distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotype O27 in British hospitals // Euro. Surveil. — 2007; 12 (4): 070426.
31. Cartman S.T., Heap J.T., Kuehne S.A. et al. The emergence of hypervirulence in *Clostridium difficile* // Int. J. Med. Microbiol. — 2010; 300 (6): 387–395.
32. Kuijper E.J., Coignard B., Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. — 2007.
33. Surawicz M.C., Elmer G.W., Speelman P. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study // Gastroenterology. — 1989; 96: 981–988.
34. Surawicz M.C., McFarland L.V., Greenberg R. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo // Am. J. Gastroenterol. — 1995; 90: 439–438.
35. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. — 2004; 12 (3): 148–151.
36. Matijak B.B. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex, 2004.
37. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.N. et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis // Lancet. — 1983; 2: 1043–1046.
38. Daniels J., Pristas A. Successful treatment of *Clostridium difficile* colitis with ciprofloxacin // J. Clin. Gastroenterol. — 1992; 15: 176–177.
39. Dion Y.M., Richards G.K., Prentis J.J. et al. The influence of oral versus parenteral preoperative metronidazole on sepsis following colon surgery // Ann. Surg. — 1980; 192: 221–226.
40. Bolton R.P., Culshaw M.A. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile* // Gut. — 1986; 27: 1169–1172.
41. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M. et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* — associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 1996; 22: 813–818.
42. Department of Health. *Clostridium difficile* infection: how to deal with the problem // Scand. J. Infect. Dis. — 2009; 41: 158–159. URL: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_093220](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_093220) (accessed 11th February 2009).
43. Cloud J., Kelly C. The renewed information about *Clostridium difficile* connected illnesses // Curr. Opin Gastroenterol. — 2007; 23: 4–9.
44. Buggy B.P., Fekety R., Silva J. Therapy of relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin // J. Clin. Gastroenterol. — 1987; 9: 155–159.
45. Lagrotteria D., Holmes S., Smieja M. et al. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2006; 43: 547–552.
46. Blossom D.B., McDonald L.K. The problems connected with reviving *Clostridium difficile* infection // Clin. Infect. Dis. — 2007; 45 (2): 222–227.
47. McFarland L.V. Alternative methods of treatment for *Clostridium difficile* infection // Med. Microbiol. — 2005; 54: 101.
48. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотик-ассоциированная диарея // Consilium medicum. — 2007; 9 (1).
49. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002; 16: 1461–1467.
50. D'Souza A., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis // BMJ. — 2002; 324 (8): 1361.
51. McNulty C., Logan M., Donald I.P. et al. Successful management *Clostridium difficile* infections at elderly therapies by use restrictive a policy antibiotic // J. Antimicrob. Chemother. — 1997; 40: 707–711.
52. Larson H.E., Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants // J. Infect. Dis. — 1982; 146: 727–733.
53. Matijak B.B. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex, 2004.