

АНТИБИОТИКАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ И АНТИБИОТИКАССОЦИИРОВАННЫЕ КОЛИТЫ

Белоусова Е.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В статье приведены наиболее современные данные об антибиотикассоциированных поражениях кишечника. Рассматриваются вопросы эпидемиологии и этиологических микробных факторов антибиотикассоциированной диареи и псевдомембранозного колита. Приведены варианты клинической картины заболеваний после использования антибиотиков. Подробно рассматриваются методы диагностики с указанием наиболее чувствительных и информативных тестов. Детально разбираются вопросы лечения разных вариантов антибиотикассоциированных поражений.

Ключевые слова: антибиотикассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, эпидемиология, диагностика, лечение

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA AND ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS

Belousova E.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

The article presents most recent data on antibiotic-associated intestinal disorders. The author reviews epidemiology and causative microorganisms in antibiotic-induced diarrhea and pseudomembranous colitis as well as clinical variants of antibiotic-associated disorders. Diagnosis methods are described at length with special attention to most sensitive and informative tests. Treatment of different clinical variants of antibiotic-induced disorders is discussed in detail.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, epidemiology, diagnosis, treatment.

Широкое использование антибактериальных средств привело к развитию нового класса заболеваний, связанных с негативным влиянием антибиотиков на слизистую оболочку кишечника и кишечную микробиоту. Все поражения кишечника, ассоциированные с приемом антибиотиков, могут быть разделены на несколько типов в зависимости от тяжести клинико-эндоскопических проявлений и механизмов, их вызывающих. Обычно выделяют четыре варианта антибиотикассоциированных поражений кишечника (ААПК) [1]:

- антибиотикассоциированная диарея;
- псевдомембранозный колит;
- сегментарный геморрагический колит;
- mild illness (в точном переводе с англ. – «умеренное недомогание»).

Антибиотикассоциированная диарея (ААД), в соответствии с положением Всемирной организации здравоохранения, определяется в тех случаях, когда в течение двух или более после-

довательных дней происходит три или более эпизодов неоформленного стула, развившихся на фоне или после применения антибактериальных средств [1, 2, 3]. Однако поражения кишечника часто не ограничиваются только диареей, и могут развиваться более или менее грубые нарушения целостности слизистой оболочки толстой кишки, воспаление, изъязвления, которые определяют как антибиотикассоциированные колиты.

Псевдомембранозный колит (ПМК) – самое тяжелое проявление ААПК. Хотя этот вид колита называют антибиотикассоциированным, по сути это острое инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмом *Clostridium difficile*. Антибиотики служат своего рода разрешающим фактором, подавляя нормальную микрофлору толстой кишки и создавая условия для роста и размножения *C. difficile* [4, 5, 6, 7].

Сегментарный геморрагический колит (СГК) встречается сравнительно редко и ассоциирован с микроорганизмом *Klebsiella oxytoca* [1, 8].

Mild illness – легкое или умеренное недомогание, проявляющееся незначительно выраженным нарушением стула после приема антибиотиков и не соответствующее классическому определению ААД [1]. Этот симптомокомплекс, по-видимому, обусловлен временным нарушением спектра нормальной кишечной флоры, частичным подавлением облигатных форм, но без роста конкретных патогенов или условно-патогенных микроорганизмов. Этому состоянию, вероятно, ближе всего подходит термин «синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке» (англ. bacterial overgrowth) или принятое в России понятие «дисбактериоз кишечника после приема антибиотиков» [9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

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, как это связано с предыдущим приемом антибиотиков. Данные о высеваемости *C. difficile* из фекалий больных с ААПК противоречивы. У больных с ААД этот микроорганизм выделяется в 20% случаев, а при наличии ПМК частота высеваания, по разным данным, составляет от 50 до 100%, при этом токсины А и В обнаруживаются у всех больных [4, 6, 7].

C. difficile – строго анаэробная грамположительная палочка, продуцирующая четыре токсина (рис. 1). В развитии заболевания и образовании псевдомембран главную роль играют токсины А и В [10, 11].

Токсин А – самый крупный из известных бактериальных протеинов (308 кД) – обладает свойствами как энтеротоксина, так и цитотоксина, что приводит к повреждению эпителиоцитов и активации секреции жидкости в просвет кишечника.

Токсин В – меньше по размеру (269 кД), но значительно более токсичный: в 1000 раз токсичнее многих известных экзотоксинов. Он демонстрирует выраженный цитотоксический эффект в культуре клеток, обусловленный нарушением полимеризации внутриклеточных филаментов актина.

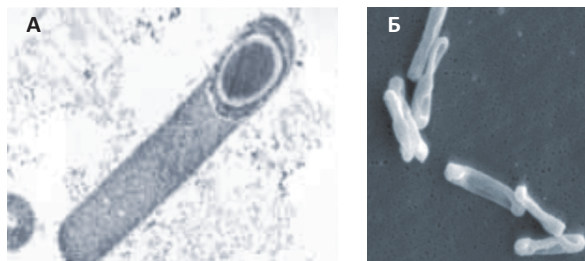


Рис. 1. *C. difficile*: а – прямая, крупная, тонкая (0,5-1,9 × 3,0-16,9 мкм) бацилла; б – в мазках образует короткие цепочки из 2-6 бактериальных клеток

Выяснилось, что с *C. difficile* связано только 10-30% всех случаев ААПК [8]. Другие микроорганизмы, появляющиеся на фоне приема антибиотиков и угнетения нормальной интестинальной микрофлоры, – *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Candida* spp., *Escherichia coli* O157:H7 – способны вызывать ААД [4, 5, 6, 7, 9].

Что касается ПМК, то он в 100% случаев обусловлен *C. difficile* [1, 2, 7]. 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 увеличиваться по экспоненте. Путь заражения – фекально-оральный: инфицирование происходит при контакте с больными, персоналом, загрязненными предметами.

Частота СГК точно не известна, предположительно, она составляет около 4% всех случаев ААПК [1, 8].

Первые случаи развития ААД и ПМК были отмечены у больных, принимающих линкомицин и клиндамицин. Ранее считалось, что частота развития ААД при использовании этих антибиотиков составляет 10%, и у 1% из них возникает ПМК. В настоящее время линкомицин и клиндамицин относят к средствам с высоким риском развития ПМК [3, 5].

Высокая частота ААД и ПМК была отмечена при приеме ампицилина (5-10%), амоксицилина/клавуланата (10-25%), цефиксима и других

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, главный гастроэнтеролог Московской области.

Для корреспонденции: Белоусова Елена Александровна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

Belousova Elena Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of the Chair of Gastroenterology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Gastroenterologist of the Moscow Region.

Correspondence to: Belousova Elena Aleksandrovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58. E-mail: eabelous@yandex.ru

цефалоспоринов (15-20%). 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%, ко-тримоксазол – менее чем у 1% больных. Не описано случаев ПМК после приема аминогликозидов и ванкомицина [5, 6, 11].

ПАТОГЕНЕЗ

Основной механизм, посредством которого антибиотики вызывают повреждение кишечника, не связан с токсическим действием препаратов, а обусловлен 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. При ААПК механизмы диареи включают четыре известных патофизиологических компонента [9]:

- 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).

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 и даже месяцев 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 довольно тяжело, со всеми описанными выше симптомами. Иногда наблюдается фульминантное холероподобное течение заболевания. Наиболее тяжело переносят ПМК пожилые пациенты в хирургических стационарах. Летальность в этих случаях достигает 40%. В качестве осложнений ПМК выступают тяжелый синдром мальабсорбции, токсическая дилатация толстой кишки, ее перфорация. Развитию дилатации способствует применение ингибиторов моторики (лоперамид, холинолитики), которые назначают 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 ПМК. Характерна незначительная или умеренная диарея, возможна небольшая примесь крови в стуле, синдром эндотоксемии отсутствует, повышения температуры нет.

ДИАГНОСТИКА

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

Для диагностики применяются эндоскопия с биопсией и микробиологические методы определения возбудителей: иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), бактериологическое исследование кала. Обязательно проведение эндоскопического исследования (сигмоскопии или колоноскопии) с забором биопсийного материала. 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 сан-

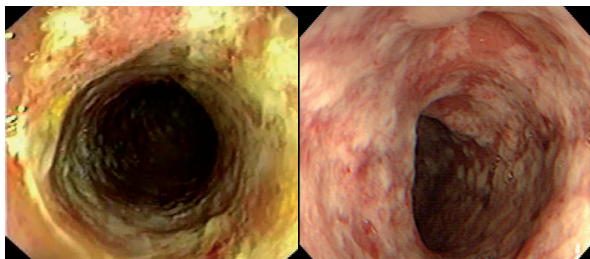


Рис. 2. Эндоскопическая картина ПМК: диффузные и очаговые эрозивно-язвенные изменения слизистой и характерные сплошные желтоватые наложения – псевдомембраны

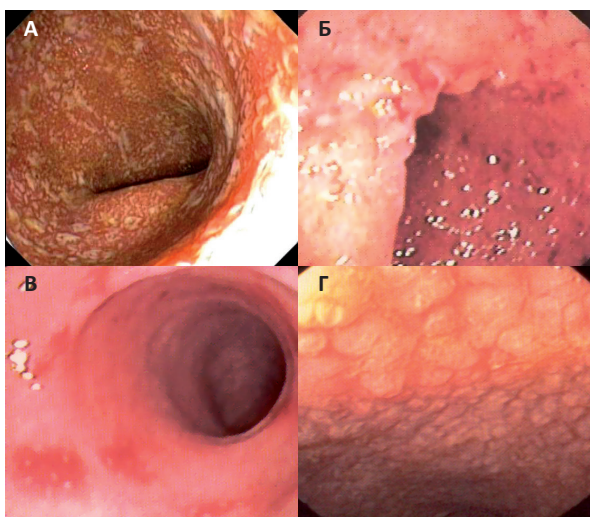


Рис. 3. Другие колиты (для сравнения): а – язвенный колит; б – иерсиниозный колит; в – герпес; г – цитомегаловирусный колит

тиметров. Сливающиеся бляшки приобретают вид мембран (псевдомембран), плотно спаянных со слизистой оболочкой [5, 6, 9, 11]. Эти изменения максимально выражены в дистальных отделах толстой кишки. Слизистая оболочка, окружающая мембраны, может быть не изменена, но чаще ярко гиперемирована и отечна (рис. 2, 3, 4). Иногда псевдомембраны имеют вид сплошного желтоватого налета и напоминают дифтерийные пленки. При гнойном расплавлении мембраны могут отторгаться, обнажая изъязвленную поверхность слизистой оболочки. Иногда при легком течении колита псевдомембраны могут отсутствовать, выявляется 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 кишке, для диагностики обычно достаточно сигмоскопии. Гистологическая картина неспецифична. В биоптатах обнаруживаются мелкие иногда сливающиеся поверхностные некрозы (рис. 5). Архитектоника

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, 8]. Отсутствуют типичные для ПМК псевдомембраны.

Для установления диагноза ААПК, вызванного *C. difficile*, крайне желательно иметь бактериологическое подтверждение, поскольку сходные клинические симптомы встречаются и при других заболеваниях. Однако данные о высеваемости *C. difficile* из фекалий больных с ААПК противоречивы. Микроб выделяется у 20% пациентов с диареей после антибактериальной терапии. При ПМК частота высеваания, по одним источникам, составляет 100%, по другим, получить культуру *C. difficile* даже при ПМК удается лишь у половины больных.

Бактериологическое исследование с выделением токсигенной культуры микроба остается «золотым стандартом», но редко используется из-за высокой стоимости и длительности проведения этого метода [12]. Обычно для скрининга используются более простые и быстрые диагностические тесты на выявление в кале токсинов А и В (или только токсина В как наиболее агрессивного). Широко применяются ИФА, иммунохроматографический тест (ИХТ), реакция латексной агглютинации (РЛА). Эти методы позволяют выявить токсины А и В, клостридиальную глутаматдегидрогеназу (основной антиген микроба); они высокоспецифичны, достаточно просты в проведении и дают быстрый ответ. Однако чувствительность ИФА и РЛА составляет всего 60-65%, а чувствительность ИХТ – 87% [4, 13]. В то же время около 34% пациентов без диареи после приема антибиотиков имеют положительные результаты теста на цитотоксин В [7].

К сожалению, недостаточно высокая чувствительность указанных методов не позволяет исключить наличие *C. difficile* при отсутствии токсинов в кале. При отрицательных результатах рекомендуется использовать имеющую самую высокую чувствительность и специфичность ПЦР-диагностику с определением микробных антигенов в кале. Однако в России этот метод пока применяется мало. В случае отрицательных результатов ПЦР наличие инфекции *C. difficile* можно исключить, но нужно помнить, что ААД может быть вызвана другими микроорганизмами.

В настоящее время рекомендуется использовать два подтверждающих друг друга метода и сопоставлять их результаты с клиническими и анамнестическими данными, поскольку ни один из методов не обладает стопроцентной чувствительностью и специфичностью. Так, Американское общество инфекционных заболеваний (Infections Disease Society of America – IDSA) предлагает использовать ИФА для скринингового определения токсинов клостридии, а затем подтверждать диагноз бактериологическим выделением токсигенной культуры [14].

При наличии характерной клинической и эндоскопической картины в случае ПМК выявление *C. difficile* необязательно. При СГК *C. difficile* и ее токсины не определяются, из фекалий высевается *Klebsiella oxytoca* [1, 8].

Суммируя вышесказанное, можно сформулировать несколько положений по диагностике ААПК.

1. **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 токсины этого микроорганизма определяются не всегда, что не снимает диагноза ААД, обусловленной *C. difficile*. Диагноз можно подтвердить методом ПЦР. Следует учитывать связь заболевания с другими возбудителями и необходимость их выявления.

2. **ПМК:** связь с приемом антибиотиков, диарейный синдром, кровь в стуле, лихорадка, интоксикация, характерные эндоскопические изменения. Обнаружение *C. difficile* любым методом желательно, но не обязательно.

3. **СГК:** связь с приемом антибиотиков, умеренно выраженная диарея, иногда с кровью, характерные для ПМК псевдомембраны отсутствуют, 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*.

4. **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.



Рис. 4. Резецированная толстая кишка больного с тяжелым ПМК. Слизистая сплошь покрыта желтоватыми плотными псевдомембранами

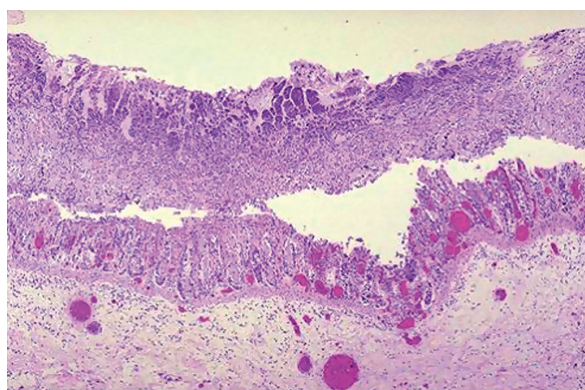


Рис. 5. Псевдомембранозный колит. Микроскопическая картина «вулканического повреждения» [11]

ЛЕЧЕНИЕ

Обязательным условием успешного лечения любого варианта ААПК является немедленная отмена вызвавшего его антибиотика, что определяет инволюцию симптомов и прогноз заболевания. При клинически выраженной ААД без явлений колита или при подозрении на нее в большинстве случаев этой меры бывает достаточно. Диарея исчезает в течение 3-5 дней после отмены антибиотика. Целесообразно назначение препаратов на основе непатогенных грибов *Saccharomyces boulardii* по две капсулы 3 раза в сутки в течение 7-10 дней [15].

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 считаются метронидазол и ванкомицин. Метронидазол применяют по 250 мг 4 раза в сутки в течение 7-10 дней. В отсутствие эффекта назначают внутрь ванкомицин, доза которого может варьировать от 500 мг до 2 г в сутки в зависимости от тяжести ПМК (срок лечения – 7-10 дней) [6, 11, 12, 14]. Последнее время для лечения ААПК стал применяться рифак-

симин, неабсорбируемый (<1%) при приеме внутрь антибиотик, достигающий высоких концентраций в слизистой оболочке и просвете кишечника [15]. В связи с низкой абсорбцией препарат не действует вне желудочно-кишечного тракта, поэтому имеет минимум побочных эффектов и хорошо переносится больными. Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериального действия против грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов, в том числе тех, которые вызывают ААПК. Возможность достичь высокой концентрации препарата в кишке приводит к быстрому подавлению *C. difficile* и элиминации ее токсинов. Доза варьирует от 200 мг 3 раза до 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

При тяжелом течении ПМК, рвоте, невозможности приема препаратов внутрь вводится внутривенно метронидазол (100 мл 0,5% раствора Метрогила 3-4 раза в сутки) или ванкомицин в терапевтической дозе. Эти препараты сравнимы по эффективности [5, 7, 11]. Что касается рифаксимины, то таких сравнительных исследований пока не проводили. Указанная терапия считается стандартом лечения, однако она не всегда бывает успешна. Хороший эффект в качестве дополнительной меры дает *S. boulardii* по две капсулы 3 раза в течение 10-14 дней [16, 17, 18].

При тяжелом течении ААД и ПМК кроме базисного лечения показаны эффективные сорбенты (например, диоктаэдрический смектит) или пищевые волокна с сорбционными свойствами. Активно проводятся оральная и парентеральная регидратация, дезинтоксикация [14].

Возможны рецидивы ПМК, частота которых достигает 30%. При рецидивах используют повторные 7-10-дневные курсы ванкомицина, метронидазола или рифаксимины. Иногда лечение продолжается несколько недель с постепенным снижением дозы. После курса антибиотиков для профилактики рецидива на длительный срок назначают *S. boulardii* или лактосодержащие пробиотики. В острую фазу заболевания следует избегать назначения антидиарейных средств группы лоперамида, а также 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 колопротектомия.

Лечение СГК может проводиться рифаксимином в стандартной дозе или *S. boulardii*. Mild illness не требует специального лечения.

ПРОГНОЗ

Прогноз ААПК, в том числе ПМК, в целом благоприятный и зависит от своевременной диагнос-

тики, ранней отмены антибиотиков, вызвавших заболевание, быстрого начала адекватного лечения и тяжести заболевания. Менее благоприятный прогноз у пожилых больных.

ПРОФИЛАКТИКА

Меры по предупреждению ААПК предполагают рациональное использование антибактериальных средств по строгим показаниям и немедленную отмену препарата при первых эпизодах диареи, еще до установления диагноза ААД. В период приема антибиотиков рекомендуется снижение углеводов в рационе, поскольку углеводные субстраты являются хорошей средой для размножения условно-патогенных бактерий, способных вызвать ААД. В качестве профилактики возможно применение *S. boulardii* и пребиотиков на фоне антибактериальной терапии или пробиотиков после ее окончания.

Среди пробиотиков предпочтительно использование многокомпонентных препаратов, содержащих нормальные штаммы резидентной флоры человека: лактобактерии, бифидобактерии и фекальные энтерококки. Особенно эффективны препараты на основе близкородственных бактериальных штаммов одного и того же вида, обладающих различными физиологическими эффектами. К таким средствам относятся новые в России мультиштабные пробиотики: РиоФлора Иммуно Нео и РиоФлора Баланс Нео. Другой препарат – VSL#3 – достаточно широко используется за рубежом, но не имеет пока хождения на российском рынке. В состав РиоФлоры Баланс Нео входят восемь компонентов: два штамма бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* W23 и *Bifidobacterium lactis* W51) и шесть штаммов лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24). РиоФлора Иммуно Нео содержит девять компонентов: кроме двух штаммов *Bifidobacterium lactis* (W51 и W52) введен дополнительно штамм *Bifidobacterium longum* W108, обладающий активным стимулирующим влиянием на иммуноглобулины, добавлен термофильный стафилококк (представитель нормальных кишечных энтерококков) и несколько изменен состав лактобактерий в сторону преобладания штаммов с более выраженным иммуномодулирующим действием. По-видимому, наиболее активной частью препаратов являются лактобактерии, поскольку они стабильны при прохождении через желудочно-кишечный тракт, в том числе через кислую среду желудка. Так, высокой выживаемостью в кислой среде обладают *Lactobacillus plantarum*, *acidophilus* и *rhamnosus*. Длительная высокая выживаемость в слизистой оболочке (по данным исследования биопатов слизистой оболочки толстой кишки) характерна

РиоФлора

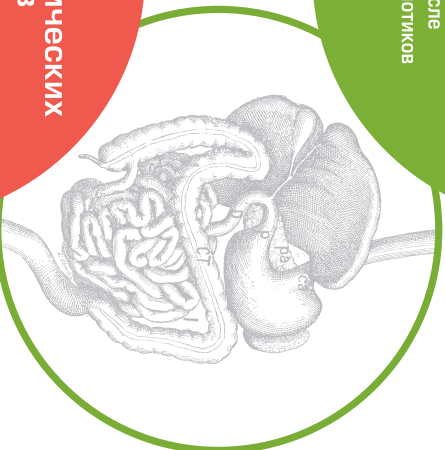
*Инновационные пробиотики
со специальной областью применения*

Разрешено к применению у детей с 3-х лет



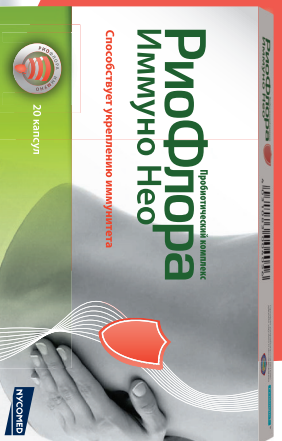
8 пробиотических штаммов

Единственный способ восстановить нормальный состав микрофлоры кишечника, в том числе и при приеме антибиотиков



9 пробиотических штаммов

Способствует укреплению иммунитета, в том числе и в период простуд



Мультиштаммовые пробиотики

РиоФлора

специально разработаны

для направленного действия

на трех уровнях:

- просвет кишечника
- слизистая кишечника
- иммунная система

- ¹ Листок-вкладыш РиоФлора Баланс Нео
- ² Листок-вкладыш РиоФлора Иммуно Нео

Дополнительную информацию вы можете получить на сайте: www.riflora.ru

ООО «Такэда Фармасьютикалс», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Т.: +7 495 933-55-11; Ф.: +7 495 502-16-25; www.takeda.com/ru

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов (в т.ч. сои и лактозы), острый панкреатит. Свидетельство о гос. регистрации: РиоФлора Баланс Нео № RU.779911.003.E.0108 20.06.12 от 29.06.2012 г.; РиоФлора Иммуно Нео № RU.779911.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА

для *Lactobacillus plantarum* и *rhamnosus* [19, 20]. Это свойство особенно важно, так как содержащиеся в препарате штаммы действуют на трех уровнях: непосредственно в просвете кишки, в слизистой оболочке толстой кишки и в подслизистом слое, где стимулируют выработку иммуноглобулина А. Препарат показан для профилактики ААПК после окончания курса антибиотиков по поводу основного заболевания и для профилактики рецидива ААД или ПМК; принимается длительно.

Литература

1. Шевяков МА. Антибиотикассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. Антибиотики и химиотерапия. 2004;49(10):26-9. (Shevyakov MA. [Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment and prevention]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004;49(10):26-9. Russian).
2. Циммерман ЯС. Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и его клинические манифестные формы: антибиотикассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Пермь; 2005. (Tsimmerman YaS. Intestinal disbiosis and forms of its clinical manifestation: antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis. Perm'; 2005. Russian).
3. Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B, editors. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
4. Муконин АА, Гайдულ' КВ. Антибиотикассоциированная диарея и псевдомембранозный колит как осложнения антибактериальной терапии. М.; 2004. Available from: <http://www.abolmed.ru> (Mukonin AA, Gaydul' KV. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: complications of antibiotic therapy. Moscow; 2004. Available from: <http://www.abolmed.ru>. Russian).
5. Парфенов АИ. Энтерология. М.: Триада-Х; 2002. (Parfenov AI. Enterology. Moscow: Triada-X; 2002. Russian).
6. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 1997;92(5):739-50.
7. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med. 1994;330(4):257-62.
8. Benoit R, Dorval D, Loulergue J, Bacq Y, Oliver JM, Audurier A, Metman EH. Post-antibiotic diarrheas: role of Klebsiella oxytoca. Gastroenterol Clin Biol. 1992;16(11):860-4.
9. Белоусова ЕА. Дисбактериоз кишечника. В: Рапопорт СИ, Комаров ФИ, ред. Руководство по гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. (Belousova EA. Intestinal disbiosis. In: Rapoport SI, Komarov FI, editors. Manual of Gastroenterology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian).
10. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):247-63.
11. Осипенко МФ, Бикбулатова ЕА. Антибиотикассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению. Фарматека. 2007;(13):89-93. (Osipenko MF, Bikbulatova EA. [Antibiotic-associated diarrhea, approaches to diagnosis and treatment]. Farmateka. 2007;(13):89-93. Russian).
12. Ananthakrishnan AN. Detecting and treating Clostridium difficile infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(2):339-53.
13. Vanpoucke H, De Baere T, Claeys G, Vaneechoutte M, Verschraegen G. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of Clostridium difficile toxin and/or antigen in stool specimens. Clin Microbiol Infect. 2001;7(2):55-64.
14. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-55.
15. Scarpignato C, editor. Rifaximin: a poorly absorbed antibiotic. Pharmacology and clinical use. Basel: Karger; 2005.
16. Белоусова ЕА. Saccharomyces boulardii (Энтерол) в гастроэнтерологической практике: обзор литературы. Фарматека. 2006;(12):41-5. (Belousova EA. [Saccharomyces boulardii (Enterol) in the practice of gastroenterologist: a review]. Farmateka. 2006;(12):41-5. Russian).
17. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis. 2000;31(4):1012-7.
18. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA. 1994;271(24):1913-8.
19. Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, Lactobacillus rhamnosus GG, after oral consumption. Appl Environ Microbiol. 1999;65(1):351-4.
20. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrné S, Bengmark S. Administration of different Lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. Appl Environ Microbiol. 1993;59(1):15-20.

Профилактика внутрибольничного заражения основана на строгом соблюдении санитарно-эпидемических мероприятий при нахождении в стационаре больного с инфекцией *C. difficile*.

Конфликт интересов

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несет ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.