

Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах

Н.И.Урсова

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

В связи с распространением антибиотикотерапии в научной литературе последних лет высказывается новая концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (*collateral damage*). По современным представлениям *collateral damage* – термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. В статье рассматриваются особенности воздействия различных групп антибиотиков на функцию кишечника и причины развития антибиотик-ассоциированной диареи. В настоящее время мультиштаммовые пробиотики, например, РиоФлора Баланс Нео, представляются наиболее удачными по соотношению эффективности, переносимости и невысокой цены пробиотика. Мультиштаммовые пробиотики могут быть с успехом использованы для профилактики и лечения последствий воздействия антибиотиков на кишечную микрофлору.

Ключевые слова: антибиотики, пробиотики, антибиотик-ассоциированная диарея.

Antibiotic-associated diarrhea: choosing probiotics according to evidence-based medicine

N.I.Ursova

M.F.Vladimirsky MRSRCI, Moscow

Due to widespread of antibiotics prescriptions data on the new conception called *collateral damage* in the science sources is being collecting. *Collateral damage* includes all ecologically negative effects of antibiotics intake. The article describes the features of antibiotics' impact on the intestine function and the etiology of antibiotic-associated diarrhea. Multi-strain probiotics, e.g. RioFlora Balance Neo, are supposed to be effective, safety and low cost. Multi-strain probiotics might be prescribed for prevention and treatment of antibiotics damage impact on intestine microflora.

Keywords: antibiotics, probiotics, antibiotic-associated diarrhea.

Объединенные данные показали, что антибиотикотерапия является одной из самых значимых достижений медицинской практики, которая в корне изменила клинические симптомы и исходы бактериальных инфекций. Приоритет антибиотиков в лечении не подвергается сомнению, причем до такой степени, что предшествующее поколение препаратов никогда не проходило контролируемые клинические испытания [1]. Согласно мониторинговым исследованиям, в лечебных учреждениях во многих странах мира существует острая необходимость оптимизации антибиотикотерапии. Например, установлено, что 50% госпитализированных пациентов получают антибиотики необоснованно. Напротив, 30–40% больным, нуждающимся в их назначении, общие рекомендации по антимикробной терапии вообще не выполнялись [2–4]. Непрерывно возрастающий поток сведений о межнациональных различиях терапевтического использования антибиотиков в странах Европы свидетельствует о том, что в Нидерландах, Великобритании и Скандинавии назначают существенно меньше антибиотиков (10 дневных доз на 1000 жителей в день), чем во Франции, Италии, Испании, Португалии и Греции (32,2 дневных доз на 1000 жителей в день) [5, 6]. Имеется достаточно исследований, подтверждающих, что на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи увеличивается количество и качество применяемых антибиотиков. Проводя параллель между чрезмерным использованием антимикробных средств и активно внедряемых новых пролонгированных форм антибиотиков широкого спектра действия, была доказана возможность формирования антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, токсических осложнений, суперинфекции и патологических симбиозов кишечника [7, 8]. В связи с этим, в научной литературе последних лет появилась новая концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (*collateral damage*). По современным представлениям *collateral damage* – термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. Например, селекции лекарственно-устойчивых микроорганизмов, колонизации условно-патогенной микробной флоры и развитие инфекции, вызванной множественноустойчивыми бактериями. Знание этого фактора риска очень важно для врача первичного звена, постоянно работающего с пациентом, потому что его роль в профилактике нарушений микрофлоры переоценить невозможно. В соответствии с принятыми международными рекомендациями, всем больным, получающим антибиотики, должны назначаться антибиотикорезистентные пробиотики, так как любой из пациентов (независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия других факторов риска) подвергается *collateral damage*.

Основным потенциально опасным эффектом является диарея, связанная с приемом антибиотиков (ААД). В медицинских литературных источниках отмечается большой разброс данных относительно частоты ААД в детской популяции. В проведенных ранее исследованиях этот показатель колебался в пределах 11–40%, но сохранялся стабильно высо-

Сведения об авторе:

Урсова Наталья Игоревна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, главный детский гастроэнтеролог Московской области

ким на протяжении последних десятилетий [9, 10]. Согласно доминирующей гипотезе, в основе патогенетических механизмов развития диареи могут лежать как собственные повреждающие эффекты антибиотиков (аллергические, токсические и фармакологические), так и возникшие метаболические и микробиологические изменения кишечника (расстройства моторики, энтерогепатическая дисфункция желчных кислот, избыточный рост потенциально патогенной флоры в тонкой и толстой кишке и др.) [11]. При этом следует подчеркнуть, что в данной модели генеза ААД признается потенциальное значение фонового состояния пищеварительной системы: с физиологическими условиями или функциональными нарушениями. Это же в значительной мере определяет благоприятный или неблагоприятный прогноз ААД. Более того, общепринятая практика совместного использования пробиотика и антибиотика, которая обеспечивает профилактический эффект, снижает риск и редуцирует тяжесть диспепсии, во многом объясняется особенностями функционирования желудочно-кишечного тракта [12–15]. Как правило, в реальной клинической практике эти аспекты учитываются недостаточно.

Представлено множество работ, свидетельствующих о том, что большинство антибиотиков может вызывать ААД, при этом нет однозначного ответа: обладают ли они одинаковой повреждающей селективностью. Скорее всего, данные свойства представлены у каждого антибиотика по-разному. Считается, что эритромицин действует на мотилиновые рецепторы, ускоряя транзит; клавулановая кислота и ее метаболиты стимулируют моторную функцию тонкой кишки; пенициллины, проявляя васкулярные эффекты, способны вызывать сегментарный колит; тетрациклины – оказывать непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта; цефоперазон и цефтриаксон, выделяясь в просвет кишечника с желчью, запускают каскад реакций, способствующих возникновению мальабсорбции пищевых веществ [16, 17].

В последние годы активно обсуждается способность антибиотиков вызывать структурно-функциональные изменения биоценозов с формированием ассоциативных патологических симбиозов в различных биотопах организма [18]. Заслуживает внимание то, что антибиотики вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизи. В этом случае уменьшается внешний и внутренний слой слизи, повышается проницаемость кишечной стенки и абсорбция содержимого просвета кишечника. Под воздействием антибиотиков могут происходить трансформации в сторону увеличения в популяции нормальной транзитной флоры отдельных видов, характеризующихся наличием факторов патогенности: увеличением адгезивности, высокой биохимической активностью и энтеротоксинпродукцией, множественной лекарственной устойчивостью [19–21]. Последние эпидемиологические исследования, проведенные в Дании, четко свидетельствуют в пользу того, что применение в раннем детстве антибиотиков является неблагоприятным прогностическим фактором развития некоторых воспалительных заболеваний кишечника. 500 тыс новорожденных были включены в проспективное длительное исследование, в течение которого учитывалось число проведенных курсов антибиотиков и объем антимикробной терапии. Анализ результатов показал, что у

младенцев, получавших антибиотики в первые годы жизни, в дальнейшем существенно возрастает заболеваемость болезнью Крона. Кроме того, этот риск пропорционально увеличивается количеству курсов антибиотикотерапии [22]. Полученные данные имеют принципиальное значение с точки зрения долгосрочного прогноза, поскольку состав микробиоты толстой кишки – ключевой фактор развития воспалительных заболеваний кишечника [23, 24], частота которых за минувшие 50 лет повысилась многократно и продолжает непрерывно увеличиваться. Вследствие очевидной связи этих болезней с усилением роли условно-патогенной микробной флоры, эти микроорганизмы являются целью терапевтического вмешательства (энтеросорбция, пробиотикотерапия).

Установлено, что характерной особенностью воздействия цефалоспоринов на фекальную микробиоту является снижение концентрации кишечных палочек, лактобацилл и бифидобактерий, с заметным увеличением клебсиелл, энтеробактеров, протеев, псевдомонад, энтерококков, стафилококков. Ампициллин вызывает уменьшение популяций кишечных палочек, энтерококков, лактобацилл, бифидобактерий, клостридий, с другой стороны – увеличивает титр клебсиелл, энтеробактеров, цитробактеров, протеев, морганелл и грибов. Карбенициллин оказывает на микроэкологию толстой кишки аналогичное действие, однако оно менее выражено по отношению к лактобациллам, бактероидам и фузобактериям. Аминогликозидные антибиотики заметно снижают число аэробных грамотрицательных бактерий, включая кишечные палочки, клебсиеллы, и практически не оказывают эффекта на протей, псевдомонады, энтерококки, лактобациллы. Линкозамины (линкомицин, клиндамицин) глубоко изменяют микрофлору толстой кишки: происходит резкое угнетение или даже элиминация грамотрицательных анаэробных бактерий, аэробных кокков, лактобацилл, стафилококков, стрептококков, бифидобактерий, эубактерий, при этом возрастает количество протеев, псевдомонад, цитробактеров, кандид, кишечных палочек и клостридий. Макролидные антибиотики при оральном введении снижают концентрацию аэробных и анаэробных бактерий, хотя и в незначительной степени, и одновременно увеличивают популяции клебсиелл, энтеробактеров, протеев и псевдомонад [9]. Результаты подобных детальных исследований положительно коррелируют с эпидемиологическими данными по развитию ААД. Наибольший риск нежелательных последствий использования антибиотиков доказан в отношении пенициллинов (5–10%), комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты (10–25%), цефалоспоринов третьего поколения и клиндамицина (15–20%) [18, 25–27].

В опубликованном обзоре L.V.McFarland [28] было показано, что биологические особенности половой принадлежности пациента, доза и способ приема антибиотика не являются ключевыми прогностическими факторами возникновения ААД. В таблице систематизированы определяющие параметры факторов риска ААД, которые дают возможность клиницистам лучше понимать и объяснять индивидуальную вариабельность пациента.

Наиболее четкие доказательства причинно-следственной связи ААД получены в отношении следующих патогенных микроорганизмов: *Salmonella*, *Clostridium perfringens* типа A, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, и, возможно *Candida albicans* [29, 30].

Таблица 1. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков [30]	
Факторы, относящиеся к антибиотику	Факторы, связанные с пациентом
Антибиотики широкого спектра действия: амоксициллин амоксициллин+клавулановая кислота цефалоспорины (2, 3 поколения) клиндамицин	Критический возраст: <6 лет >65 лет
Терапевтические режимы антибиотикотерапии длительные курсы повторные курсы	АДД в анамнезе Хронические заболевания ЖКТ Сопутствующие тяжелые заболевания
Количество принимаемых антибиотиков	Иммунодефицит
Антибиотики, экскретируемые с желчью	Госпитализация: длительность хирургическое лечение инвазивные методы диагностики и лечения зондовое энтеральное питание

Есть новые данные о том, что *Klebsiella oxytoca* вызывает геморрагический колит, который проявляется типичной клинической картиной: остро манифестирующий интенсивный абдоминальный синдром, водянистая кровавая диарея с частотой более 15 раз в сутки, лихорадка и маркеры острой фазы воспаления в анализах крови [31, 32]. При колоноскопии обнаруживается выраженная гиперемией слизистой оболочки с множественными эрозиями, морфология неспецифична и представлена геморрагическим распадом собственной пластинки. Убедительным подтверждением этого этиологического фактора стали результаты инокуляции цитотоксина *Klebsiella oxytoca*, выделенного от пациентов с геморрагическим колитом, в изолированные кишечные петли кроликов, которая вызвала тяжелые кровотечения слизистой оболочки с увеличением количества жидкости [33]. По данным исследователей, геморрагическая ААД развивается у 20% пациентов, получающих ампициллин, 45% – амоксициллин, 20% – комбинацию последнего с клавулановой кислотой [31, 32].

Одним из ведущих, наиболее изученных и часто встречающихся этиологических факторов ААД является *Clostridium difficile* – анаэробная спорообразующая палочка, передающаяся фекально-оральным путем. Hall и O’Toole в 1935 г. верифицировали *C.difficile* как облигатный грамположительный спорообразующий анаэроб. Ими же в эксперименте на лабораторных животных была установлена способность *C.difficile* к выработке нейротоксина, однако до 1970 года этот микроорганизм считался комменса-

лом кишечной микробиоты. В середине 70-х годов, когда был достигнут существенный прогресс в диагностике инфекционных заболеваний, установили, что *C.difficile* широко распространен в природе, обнаруживается в почве, морской и речной воде, фекалиях многих животных и *in vitro* способен вырабатывать летальный токсин. Наиболее высокая колонизация *C.difficile* регистрируется у младенцев. Хотя этот возрастной период характеризуется транзиторной функциональной недостаточностью желудочно-кишечного тракта, ферментативной, иммунологической незрелостью и нестабильностью микробиоценозов, развитие клинически манифестных форм псевдомембранозного колита встречается крайне редко, что объясняется отсутствием у новорожденных высокоаффинных рецепторов к токсинам возбудителя [34, 35].

Важность выделения проблемы развития инфекции, ассоциированной с *C.difficile* связана с тем, что применение почти любого антибактериального препарата может вызвать псевдомембранозный колит. Предрасполагающим фактором чаще всего служит госпитализация больного или его пребывание в реабилитационных учреждениях. Последние моделирующие исследования показывают, что *C.difficile* является основной причиной вспышек внутрибольничных инфекций в странах с высоким уровнем дохода [36–40]. Некоторые данные позволяют предположить, что состояние иммунной системы в процессе становления и старения определяет повышенный риск заражения и тяжесть течения клостридиоза. Практический опыт подтвердил, что распространен-

Информация о препарате

Каждая капсула содержит не менее 5×10⁸ КОЕ/капс. пробиотических микроорганизмов

РиоФлора Баланс Нео

ФАРМАКОДИНАМИКА

Сбалансированная комбинация пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерии) способствует снижению риска развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибиотиков. Баланс кишечной микрофлоры обеспечивает нормальное пищеварение, а также естественную защиту организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Входящие в состав пробиотического комплекса бактерии нормализуют баланс микрофлоры кишечника и способствуют улучшению функционального состояния кишечника при диарее, запорах, вздутии живота. Комплексный препарат «РиоФлора Баланс Нео» содержит 8 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*.

ПОКАЗАНИЯ

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Взрослым и детям старше 3-х лет по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема – 10–14 дней. При необходимости прием продукта можно повторить. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит. Разделы: Другие разделы – см. в инструкции по применению препарата.

ность инфицирования *C.difficile* существенно выше у детей в возрасте с 6 мес до 2-х лет и пожилых пациентов. Именно эта возрастная популяция имеет особенности иммунитета, а также чаще контактирует с медицинскими учреждениями.

Наше понимание процессов манифестации нозокомиальной инфекции, ассоциированной с *C.difficile* далеко от идеала. Спектр патологии, вызываемой патогенными штаммами *C.difficile*, варьирует в чрезвычайно широких пределах – от здорового носительства до фульминантных форм заболевания. На сегодняшний день доподлинно известно, что *C.difficile* вырабатывает два белковых эндотоксина А и В, вызывающие воспаление кишечника и нарушение его функции. Получены сведения о том, что эти токсины кодируются двумя генами: *tox A* и *tox B*, которые расположены на бактериальной хромосоме рядом друг с другом. Оказалось, что почти все патогенные штаммы выделяют оба токсина и только несколько штаммов – токсин В.

Особый интерес представляет тот факт, что механизм действия токсинов на кишечник является видоспецифичным. У человека токсин В проявляет себя в десятки раз более мощным антигеном, чем токсин А. Противоположные эффекты получены в экспериментальных моделях на мышах. Это объясняют существующими различиями в строении рецепторов энтероцитов человека и грызуна. Есть основания полагать, что непосредственное цитотоксическое воздействие на энтероциты у пациентов и лабораторных животных в конечном итоге вызывает одинаковые патофизиологические последовательности и исходы. Во-первых, обусловленная токсинами, дисрегуляция адгезивных протеинов приводит к разрушению белкового цитоскелета микроворсинок, усилению парацеллюлярной проницаемости и перфузии хлора из клеток. Во-вторых, вазоактивные субстанции и провоспалительные продукты проявляют себя триггерами в развитии активной фазы воспаления в *lamina propria*. У больных выявляются морфофункциональные и гистохимические изменения слизистой оболочки толстой кишки, обусловленные инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами и формированием псевдомембран [38, 41].

Клостридиоз приводит к образованию специфических IgG- и IgA-антител, обладающих свойствами антитоксина. У взрослых с высокими титрами сывороточных IgG-антител к токсину А колонизация *C.difficile* не провоцирует колит, а у лиц с низкими титрами IgG- и IgM-антител к токсину А имеется потенциальный риск рецидивирующей инфекции [42, 43].

Диагноз АДД ставится при наличии в анамнезе указаний на лечение любым препаратом из группы антибактериальных средств. Временной интервал между антибиотикотерапией и появлением гастроинтестинальной дисфункции может быть коротким (клинические признаки возникают на фоне приема антибиотика), в течение двух недель после окончания лечения и длительным (по прошествии 2-х и более месяцев).

Доказательств надежности клинических маркеров для идентификации псевдомембранозного колита недостаточно. Исследования демонстрируют существенную вариабельность симптомов: гипертермический синдром регистрируется у 26% больных, болезненные и ложные позывы к дефекации – у 70%, признаки дегидратации с потерей массы тела – в 30% случаев. Обязательной составной частью клинической картины и доминирующим симптомом у 95% больных является водянистая диарея. Ча-

РиоФлора

Пробиотический комплекс

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



Мультиштаммовые пробиотики РиоФлора специально разработаны для направленного действия на 3 уровнях:



1. **В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА** РиоФлора влияет на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов
2. **В СЛИЗИСТОЙ КИШЕЧНИКА** РиоФлора восстанавливает поврежденную слизистую, препятствуя тем самым проникновению патогенных бактерий
3. **В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ** РиоФлора активизирует иммунную систему, стимулируя выработку IgA и противовоспалительного цитокина ИЛ-10

000 «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит.
Свидетельства о госрегистрации:
РиоФлора Баланс Нео № RU.77.99.11.003.E.010820.06.12 от 29.06.2012 г.,
РиоФлора Иммуно Нео № RU.77.99.11.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.
Дата выпуска рекламы: март 2013

Не является лекарством.
Биологически активная добавка



стота стула при диарее различна – в среднем 4–10 раз в сутки при относительно большом объеме фекалий. Цвет каловых масс чаще молочный или зеленоватый с незначительной вариацией оттенков.

У 5% больных диарее может отсутствовать или ослабевать в связи с развитием опасных состояний: гастропареза, паралитической кишечной непроходимости и токсического мегаколона. Эту клиническую ситуацию связывают с течением fulminantного псевдомембранозного колита с очень неблагоприятным прогнозом. Она требует безотлагательной консультации хирурга, так как состояние пациента будет ухудшаться стремительно с формированием полиорганной недостаточности.

В реальной клинической практике очень редко, но встречаются системные нетипичные клинические признаки псевдомембранозного колита: асцит, плевральный выпот, абсцесс селезенки, поражение тонкой кишки, артриты, остеомиелит. Поэтому всегда при интерпретации результатов физикального обследования больного необходимо обращать внимание на факт предшествующего приема антибиотика, крайне важен тщательно собранный анамнез [44–46].

Диагностика инфекции *C.difficile* представляет некоторую трудность ввиду невозможности многих лабораторий провести адекватные исследования на обнаружение токсинов. Подтверждают инфекцию путем выявления основных повреждающих факторов (токсинов *C.difficile*) с помощью монокультуры клеток млекопитающих и доказательства нейтрализующего эффекта специфических антитоксических сывороток. Это самый чувствительный, но трудоемкий и дорогой метод исследования. В настоящее время предлагаются альтернативные методы на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), однако 10–20% тестов дают ложно отрицательные результаты.

Эндоскопия прямой и сигмовидной ободочной кишки с помощью гибкого эндоскопа имеет самостоятельную диагностическую ценность для подтверждения активного воспалительного процесса в кишечнике. Данная методика считается относительно инвазивной, но позволяет учитывать такие патогномоничные эндоскопические признаки, как наличие желтовато-белых бляшек с диаметром 2–20 мм, прилипших к эритематозной слизистой оболочке. При гистологическом исследовании обнаруживается поверхностный некроз слизистой оболочки с выпотом лейкоцитов и фибрина вместе с клеточными остатками ткани и слизью. Крипты расширены из-за большого количества слизи, lamina propria инфильтрирована полиморфно-ядерными клетками. Эти морфологические показатели являются эталонным доказательством инфекции, вызываемой *C.difficile* [47–49]. Однако следует подчеркнуть, что вышеперечисленные объективные маркеры не определяются при тяжелых формах псевдомембранозного колита, что затрудняет дифференциальную диагностику между ишемическим, инфекционным или воспалительным колитом. Эндоскопическая картина представлена макроскопическими язвами, которые возникают в результате полного разрушения слизистой оболочки фибрино-лейкоцитарным выпотом. Основопологающим в верификации диагноза будут результаты гистологического исследования [46].

Определенную диагностическую значимость может иметь бариевая контрастная клизма, при которой определяются «пальцевые вдавления», отражающие наличие утолщения стенок ободочной

кишки за счет подслизистого отека. Компьютерная томография органов брюшной полости выявляет такие утолщения в 60% случаев [44].

Терапевтическая тактика АДД включает этиопатогенетические аспекты и симптоматический подход. Лечение должно быть, прежде всего, ориентировано на основные фоновые заболевания пациента и факторы риска АДД. Мы не будем подробно останавливаться на базовой терапии псевдомембранозного колита, на эту тему есть много публикаций, отметим только, что эффективность метронидазола и ванкомицина или их комбинация в контролируемых исследованиях никогда не изучалась. Что касается модулирующих бактериальных воздействий, направленных на улучшение функционирования кишечной микробиоты, приоритет на сегодняшний день отдается пробиотикам.

Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи широко освещена в литературе [50–53]. По результатам этих метаанализов, отмечается выраженная польза от назначения пробиотиков, причем более существенная от комбинации пробиотических штаммов бактерий [54].

В настоящее время мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики представляются одними из наиболее удачных – по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной цены – препаратов из группы пробиотиков. В качестве практической иллюстрации к сказанному можно привести большой позитивный опыт Европы по активному использованию VSL#3 при воспалительных заболеваниях кишечника, а также инновационного ряда пробиотических комплексов, именуемых Ecologic®, имеющих полноценное научное досье, обосновывающее дифференцированное управление микробными клетками индигенной микрофлоры. На сегодняшний день пробиотиков Ecologic – 6, это одновременно мультивидовые и мультиштаммовые препараты, которые способны выполнить конкретные функции кишечной микрофлоры в разных клинических ситуациях. Из важных характеристик этих пробиотиков следует отметить целенаправленную селекцию штаммов и наличие специального матрикса, который имитирует биопленку кишечника, благодаря чему обеспечивается сохранение числа жизнеспособных микроорганизмов при прохождении желудочно-кишечного тракта, а, следовательно, пробиотического потенциала. Немаловажным преимуществом этих пробиотиков является физиологическое состояние микроорганизмов без деструкции клеточной стенки бактерий, наблюдающейся в процессе лиофилизации, и потери большей части экзогенных метаболитов в ходе приготовления этих препаратов. В Российской Федерации представлены пробиотические комплексы РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео, разработанные для взрослых и детей старше 3 лет.

РиоФлора Баланс Нео – пробиотик, имеющий фиксированную комбинацию из 8 жизнеспособных штаммов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *B.lactis* W51, *L.acidophilus* W37, *L.acidophilus* W55, *L.paracasei* W20, *L.plantarum* W62, *L.rhamnosus* W71, *L.salivarius* W24. Каждая кишечнорастворимая капсула содержит не менее 5×10^8 КОЕ/капс живых лиофилизированных микроорганизмов, которые характеризуются строгим регламентированием терапевтических эффектов. Основным аргументом в пользу этого являются факты, свидетельствующие о том, что

пробиотик снижает риск развития гастроинтестинальных расстройств, вызванных антибиотикотерапией, инициирует восстановление кишечного микробиоценоза и других физиологических процессов после трофического повреждения слизистой оболочки толстой кишки, улучшает полостное пищеварение и тем самым влияет на параметры физического развития [55]. Доказательные исследования показывают не только профилактическое преимущество препарата, а также его возможности пролонгироваться на ранний и поздний периоды постдиарейной реабилитации. В работе С.И.М.Кoning и соавт. проводилось изучение кишечного микробиоценоза 40 больных, получавших амоксициллин по поводу инфекции респираторного тракта с пробиотиком Ecológic или плацебо. Результаты исследования позволили доказать, что многовидовые пробиотики могут применяться для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, поскольку они позитивно влияют на состав и метаболическую активность фекальной микрофлоры [56].

Литература

- Marlies E.J., Hulshar L., Richard P. et al., Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *The Lancet Infectious Diseases* 2010; 1 (4): 237–247.
- McGlynn E.A., Asch S.M., Adams J. et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2635–45.
- Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence based guidelines for clinical practice. *Med Care.* 2001; 39 (2): 46–54.
- Behar P., Wagner M.B., Freitas I. et al. Assessing the antimicrobial prescription request process in teaching hospital in Brazil: regulation and training. *Braz J Infect Dis.* 2000; 4: 76–85.
- Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005; 365: 579–87.
- Vander Stichele R.H., Elseviers M.M., Ferech M. et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 159–67.
- Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22: 352–58.
- Lopez-Lozano J.M., Monnet D.L., Yague A. et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 14: 21–31.
- 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: 22–6.
- Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S., Matsen J.M. Lack of relationship of *Clostridium difficile* to antibiotic-associated diarrhea in children. *Pediatr Inf Dis.* 1983; 2: 364–6.
- Surawicz C.M. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17: 775–83.
- Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M. et al. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr.* 1999; 81 (1): 1–27.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis *BMJ.* 2002; 324 (7350): 1361.
- Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 (8): 1461–67.
- Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 365–72.
- Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion.* 2005; 72: 51–6.
- Hogenauer C., Hammer H., Krejs G. Mechanisms and management of antibiotic associated diarrhea. *Clin Inf Dis.* 1998; 27: 702–10.
- Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhea. *Drug Saf.* 2000; 22: 53–72.
- Vollard E.J., Clasener H. et al. Influence of amoxycillin erythromycin and roxitromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemotherapy.* 1987; 13: 131–38.
- Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 2000; 7: 548–50.
- Mundy L.M., Sahm D.F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 4: 513–22.
- Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Использование антибиотиков и воспалительные заболевания кишечника у детей. *Gut.* 2011; 60: 49–54.
- Dethlefsen L., Eckburg P.B., Bik E.M., Relman D.A. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol.* 2006; 21: 517–23.
- Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62: 1223–36.
- Barlett J.G. Antibiotic associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 573–81.
- Bouhnik Y., Rambaut J.C., Buts J.P. et al. Microflora and diarrhea: antibiotic associated diarrhea. *Gut Microflora.* 2006; 181–197.
- Barbut F., Meynard J.L., Guiguet M. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in HIV infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1997; 16: 176–81.
- McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990; 162: 678–84.
- Gilbert D.N. Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents. *Infect Dis Clin Pract.* 1995; 4 (2): 103–12.
- McFarland L.V. Facteurs de risque de la diarrhée associée aux antibiotiques. Une revue de la littérature. *Ann Med Interne.* 1998; 149: 261–6.
- Wilcox M.H., Mooney L., Bendall R. et al. A case-control study of community-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 388–96.
- Nerandzic M.M., Pultz M.J., Donskey C.J. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 4133–37.
- Sakurai Y., Tsuchiya H., Ikegami F. et al. Acute right-sided hemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. *Dig Dis Sci.* 1979; 24: 910–5.
- Benoit R., Danquechin Dorval E., Loulergue J. et al. Diarrhee post-antibiotique: role de *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol.* 1992; 16: 840–4.
- Minami J., Katayama S., Matsushita O. et al. Enterotoxic activity of *Klebsiella oxytoca* cytotoxin in rabbit intestinal loops. *Infect Immun.* 1994; 62: 172–7.
- Larson H.E., Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis.* 1982; 146: 727–33.
- Rambaud J.C., LaMont J.T., Buts J.P. The clinical significance of *Clostridium difficile* infections in infants and children. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996; 29–36.
- Taori S.K., Hall V., Poxton I. The influence of antibiotics on the changing epidemiology of *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol.* 2009; published online Nov 26, DOI:10.1099/jmm.0.14829-0.
- Woodford N., Livermore D.M. Infection caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect.* 2009; 59 (1): 4–16.
- Monaghan T., Boswell T., Mahida Y.R. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gut.* 2008; 57: 850–60.
- Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 526–36.

42. Lamont J.T. Recent advances in the structures and function of Clostridium difficile toxins. Springer-Verlag, 1996; 73–82.
43. Kelly C.P., LaMont J.T. Clostridium difficile: more difficult than even. N Engl J Med. 2008; 359: 1932–40.
44. Marteau P., Rambaud JC. Colites pseudomembraneuses et autres manifestations de l'infection a Clostridium difficile. Paris, Flammarion 2000; 687–93.
45. Bulusu M., Narayan S., Shetler K., Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol. 2000; 95: 3137–41.
46. Price A.B. Pseudomembranous colitis. London. 2005; 15–172.
47. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med. 1994; 330: 257–62.
48. Gerding D.N. Disease associated with Clostridium difficile infection. Ann Intern Med. 1989; 110: 255–7.
49. Fekety R., Shah A.B. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis. JAMA. 1993; 269: 71–5.
50. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials CMAJ. 2006; 175 (4): 377–83.

51. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea Cochrane Database Syst Rev. 2007; 2: CD004827.
52. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis BMJ. 2002; 324 (7350): 1361.
53. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials J Pediatr. 2006; 149 (3): 367–72.
54. Zoppi G., Cinquetti M., Benini A., Bonamini E., Minelli E. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. Curr Therap Res. 2001; 62: 418–35.
55. Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. Int J Food Microbiol. 2004; 96: 219–33.
56. Koning C.J.M., Jonkers Daisy M.A.E., Stobberingh E.E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1–12.

IV Конгресс с международным участием **Ранние сроки беременности:** **проблемы, пути решения, перспективы**

Москва, РУДН, 16–18 мая, 2013



StatusPraesens
Pregnancy



- Прегравидарная подготовка: кому? когда? зачем?
- Диспансеризация и медико-генетическое консультирование
- Пре- и перинатальная диагностика
- Проблема прекращения беременности на ранних сроках
- Замершая беременность: новости 2012 года
- Невынашивание беременности: инновации 2011–2012 годов
- Инфекционные болезни при беременности
- Доказательная медицина и профилактика полипрагмазии
- Этические проблемы: редукция эмбрионов, донорство гамет и другое
- Мастер-классы от ведущих специалистов
- Интерактивные лекции: обмен мнениями и опытом



Тел./факс: +7 (499) 346 3902;
info@praesens.ru;
www.praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------------|----------------------------|--|
| □ Кардиология | □ Акушерство и гинекология | □ Педиатрия (гастроэнтерология) |
| □ Гастроэнтерология | □ Фтизиатрия | □ Педиатрия (догоспитальная помощь) |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | □ Педиатрия (кардиология) |
| □ Химиотерапия и антибиотики | □ Стоматология | □ Педиатрия (неврология и нейрогенетика) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------|
| □ Кардиология | □ Стоматология | □ Гастроэнтерология |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»