

Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик- ассоциированную диарею

А.А.Самсонов¹, Е.Ю.Плотникова²

¹Московский государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова,

²Кемеровская государственная медицинская
академия

В статье описана история создания и применения антибиотиков в медицинской практике. Описаны основные осложнения антибиотикотерапии. Подробно приводятся данные по антибиотик-ассоциированной диарее: причины возникновения; проанализированы группы антибиотиков, приводящих к данному осложнению; приводятся основные принципы профилактики и лечения. В статье описаны основные группы пробиотиков и преимущества полипробиотиков перед монопробиотиками, а также возможности их применения при антибиотик-ассоциированной диарее в рамках доказательной медицины. Представлен новый полипробиотик РиоФлора Баланс (Nycomed: a Takeda Company).

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

Antibiotics: friends or foes, how to find a consensus? Gastroenterologist view on antibiotic-associated diarrhea

A.A.Samsonov¹, E.Yu.Plotnikova²

¹A.I.Evdokimov MSMDU, Moscow

²Kemerovo State Medicine Academy

The article describes the history of antibiotics creation and use in medicine. The most common complications of antibiotic therapy have been described. The article contains data on antibiotic-associated diarrhea (AAD), including its causes, analysis of antibiotics groups that lead to AAD and approaches to AAD prevention and treatment. The article describes the main groups of probiotics and shows advantages of polyprobio-

tics to monoprobiotics, as well as their use benefits in AAD according to evidence-based medicine. A new polyprobiotic called RioFlora Balance (Nycomed: a Takeda Company) have been presented.

Key words: antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, polyprobiotics.

В то время как научные исследования на тему антибиотиков ведутся относительно с недавних пор, можно сказать, что практически применяются они уже много веков. Имеются сведения, что в Китае две с половиной тысячи лет назад уже применялось створожившееся соевое молочко как антисептик. В Европе в Средние века сырная сыворотка также использовалась для лечения инфекций.

Развитие современных антибиотиков зависело от нескольких ключевых личностей, которые продемонстрировали всему миру, что материалы, произошедшие от микроорганизмов, могут быть использованы для лечения инфекционных заболеваний. В 1877 г. Луи Пастер и его сотрудник обнаружили, что рост болезнетворной бактерии можно остановить, если ввести в культуру другую бактерию. Было также показано, что возбудители сибирской язвы не причинят никакого вреда животным, если их вводить совместно с бактериями сапрофитами. Другим ученым был Александр Флеминг, который в 1928 г. практически случайно открыл эффект подавления бактерий плесневыми грибами рода *Penicillium notatum*. Работу продолжили Говард Флори и Эрнст Борис Чейн, наладив производство пенициллина, за что все трое были удостоены в 1945 г. Нобелевской премии. В дальнейшем появились и другие антибиотики: стрептомицин, актиномицин, неомицин [1].

Русские ученые тоже внесли свою лепту в создание антибиотиков. С конца 30-х гг. XX века работами Н.А. Красильникова, изучавшего распространение в природе актиномицетов, и последующими работами З.В. Ермольевой, Г.Ф. Гаузе и других ученых, исследовавших антибактериальные свойства почвенных микроорганизмов, было положено начало развитию производства антибиотиков. Отечественный препарат пенициллин был получен в 1942 г. в лаборатории З.В. Ермольевой. В годы Великой Отечественной войны тысячи раненых и больных были спасены этим препаратом.

После того как была доказана возможность получения антибиотиков из микроорганизмов, открытие новых препаратов стало вопросом времени. Так, в 1939 г. был выделен грамицидин, в 1942 – стрептомицин, в 1945 – хлортетрациклин, в 1947 – хлорамфеникол (левомицетин), и к 1950 г. было описано более 100 антибиотиков. Источником многих антибиотиков были почвенные микроорганизмы.

Поиск и разработка новых антибиотиков – процесс длительный, кропотливый и дорогостоящий. В ходе подобных исследований изучаются и отбраковываются сотни, а то и тысячи культур микроорганизмов. Одновременно выявляются все новые возбудители инфекционных болезней, а спектр активности существующих препаратов становится недостаточным для борьбы с ними. Растет резистентность бактерий. Поэтому, наряду с поиском

Сведения об авторах:

Самсонов Алексей Андреевич – д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздравсоцразвития России, Москва, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии.

Плотникова Екатерина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ.

природных антибиотиков, активно ведутся работы по изучению структуры существующих веществ, с тем, чтобы модифицируя их, получать новые и новые, более эффективные и безопасные препараты. Таким образом, следующим этапом развития антибиотиков стало создание полусинтетических, сходных по строению и по действию с природными антибиотиками, веществ.

Сначала в 1957 г. синтезирован феноксиметилпенициллин, устойчивый к действию соляной кислоты желудочного сока для приема *per os*. Впоследствии был создан метод получения полусинтетических пенициллинов. В результате удалось получить препараты более широкого спектра действия (амоксциллин, ампициллин, карбенициллин), чем исходный пенициллин. Другой антибиотик цефалоспорин, выделенный в 1945 году из сточных вод на острове Сардиния, дал жизнь новой группе полусинтетических антибиотиков – цефалоспоринов, оказывающим сильнейшее антибактериальное действие и практически безопасным для человека. Цефалоспоринов получено уже более 100 наименований. Некоторые из них способны убивать и грамположительные, и грамотрицательные микроорганизмы, другие действуют на устойчивые штаммы бактерий.

В настоящее время число выделенных, синтезированных и изученных антибиотиков исчисляется десятками тысяч, около 1 тыс. применяются для лечения инфекционных болезней, а также для борьбы со злокачественными новообразованиями.

Механизм действия многих противомикробных средств не вполне выяснен. Действие большинства антибиотиков заключается в нарушении проницаемости клеточной мембраны и угнетении синтеза веществ, образующих клеточные мембраны бактерии или белка внутри микробной клетки (в том числе и путем угнетения синтеза РНК). В первом случае страдает обмен веществ между бактериальной клеткой и внешней средой. Во втором – клетка, оставаясь без оболочки или с ослабленной оболочкой, растворяется в среде обитания и перестает существовать как живой организм. Наконец, в третьем – недостаточность белкового синтеза приводит к остановке процессов жизнедеятельности и микроорганизм «засыпает». Во всех случаях микробная клетка перестает вырабатывать токсины и, следовательно, перестает быть болезнетворной.

Ценность антибиотиков как лекарств ни у кого не вызывает сомнения. Но, казалось бы, зачем такое количество лекарств, если достаточно нескольких наиболее активных? А поиски новых антибиотиков все продолжают и продолжают. Тому есть несколько очень серьезных причин.

Во-первых, даже наиболее активные антибиотики имеют ограниченный спектр действия, а поэтому могут применяться только при определенных болезнях, т.е. «природный пенициллин», например, несмотря на высокую активность, действует лишь на небольшую часть бактерий (преимущественно на грамположительные бактерии). Существуют в настоящее время препараты (например, некоторые полусинтетические пенициллины и цефалоспорины) с очень широким спектром действия, но и их возможности не безграничны. Значительная часть антибиотиков не действует на грибы, среди которых есть достаточное количество болезнетворных. По спектру действия основные группы антибиотиков можно представить следующим образом:

- влияющие преимущественно на грамположительные бактерии (бензилпенициллин, оксациллин, эритромицин, цефазолин);

- влияющие преимущественно на грамотрицательные бактерии (полимиксины, уреидопенициллины, монобактамы);
- широкого спектра действия (тетрациклины, хлорамфеникол, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, рифампицин).

Вторая причина заключается в том, что антибиотики не обладают абсолютной избирательностью действия, нанося значительный урон естественной микробной флоре человека. В результате развиваются патологические состояния, наиболее серьезным из которых является антибиотик-ассоциированная диарея, о которой подробнее мы поговорим ниже. На фоне дисбиотических сдвигов могут проявиться ранее «дремавшие» в организме условно-патогенные возбудители, в частности грибковые, устойчивые к антибактериальным средствам. Такие инфекции в ослабленном болезнью организме, в особенности у детей и пожилых пациентов, представляют серьезную проблему. Поэтому вместе с антибиотиками нередко назначают противогрибковые средства [2].

Третья причина – появление резистентных к действию антибиотиков разновидностей микроорганизмов. Это очень серьезная проблема химиотерапии, так как появление устойчивых видов обесценивает противомикробное средство. Разумеется, устойчивые штаммы появляются тем больше, чем шире (и длительнее) применяется препарат [3, 4].

Многолетнее использование пенициллинов при различных заболеваниях привело к появлению микроорганизмов, продуцирующих специальный фермент – пенициллиназу, нейтрализующий пенициллины. Такие бактерии, например стафилококки, стали серьезной клинической проблемой. Перекрестная устойчивость, как правило, развивается в отношении препаратов с одинаковым механизмом действия. Одним из методов борьбы с устойчивостью микроорганизмов является создание комбинированных препаратов, содержащих антибиотик и средства, угнетающие активность микробного фермента, разрушающего этот антибиотик.

Четвертая причина – побочные действия [5–7]:

- Аллергические реакции (чаще всего кожные реакции: зуд, дерматит, в единичных случаях – анафилактический шок), эозинофилия – все группы антибиотиков, чаще бета-лактамы.
- Боли в животе, тошнота, снижение аппетита, неспецифическая диарея, другие диспептические расстройства – аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколения (особенно пероральные), эритромицин, тетрациклины, линкосамиды (особенно – клиндамицин), нитрофураны, рифампицин, нитроимидазолы.
- Нефротоксическое действие – аминогликозиды, некоторые цефалоспорины (цефалотин, цефамандол), полимиксины (при парентеральном применении).
- Ототоксичность – аминогликозиды (вследствие влияния на VIII пару черепных нервов).
- Угнетение кроветворения – амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол), ко-тримоксазол, сульфаниламиды.
- Угнетение иммунной системы – амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол), ко-тримоксазол, сульфаниламиды.
- Угнетение роста соединительной ткани (хрящей, связок, зубов) – фторхинолоны, тетрациклины.
- Угнетение свертывающей системы крови – антисинтетические пенициллины, парентеральные цефалоспорины с МТТ-группой (цефоперазон, цефамандол, цефотетан, цефметазол).

- Нейротоксичность – нитрофураны, полимиксин В, нитроимидазолы, фторхинолоны, линкосамиды, сизомицин.
- Гепатотоксичность – тетрациклины, рифампицин и хлорамфеникол. Применение последнего может привести к развитию своеобразного поражения, известного как синдром «серого ребенка». Препарат метаболизирует в печени, образуя глюкурониды. При врожденной недостаточности глюкуронил трансферазы (например, при синдромах Жильбера–Майленграхта и Криглера–Найяра) хлорамфеникол накапливается в крови в токсических концентрациях, развиваются общая слабость, рвота, появляется серый оттенок кожных покровов, боли в сердце, отеки и гепатомегалия, возможен летальный исход [8].

Случаи тяжелой диареи, развившейся в больничных условиях с летальным исходом наблюдались и в эру до антибиотиков [9]. В течение многих лет, причина псевдомембранозного колита оставалась неуловимой, более того, часто использовался термин стафилококковый энтероколит, отражая мнение исследователей, что болезнь вызвана стафилококком. В 1970-х годах в нескольких клинических наблюдениях при клиндамицин-ассоциированном псевдомембранозном колите была установлена причина и патогенез этого заболевания и демонстрация мощного цитопатического последствия токсина *Clostridium difficile* на моделях *in vivo* [10].

Сегодня термин антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) относится к доброкачественным диареем, возникающим после использования противомикробных препаратов. ААД является одной из ведущих причин внутрибольничных вспышек диареи и колита. Для антибиотик-ассоциированной диареи, согласно определению ВОЗ, характерно учащение стула (более 3 раз в сутки), возникшее на фоне антибиотикотерапии или в течение 2 мес после ее окончания, сопровождающееся увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови.

По данным различных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибиотики [11–13]. Диарея возникает приблизительно от 5 до 10% у пациентов, которые принимали ампициллин, от 10 до 25% – после применения амоксициллина с клавуланатом, от 15 до 20% – у тех, кто получал цефиксим, и от 2 до 5% у пациентов, которые принимали цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин. Способ введения антибиотика не имеет большого значения.

При приеме внутрь, помимо эрадикации микроорганизмов, происходит воздействие антибиотика на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотики воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Симптомы ААД у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% – в пределах 7–10 дней после его прекращения [14, 15].

Классификация. ААД может протекать в виде нескольких форм, различающихся по клиническим проявлениям, тяжести течения, подходам к терапии и прогнозу:

1. Антибиотик-ассоциированный колит (ААК) характеризуется наличием диареи с увеличением частоты стула до 3 и более раз в день, болей в животе по типу кишечных колик, лихорадки, симптомов общей интоксикации и лейкоцитозом.
2. При псевдомембранозном колите (ПМК) перечисленные выше симптомы более выражены. Пациентов беспокоят сильные схваткообразные боли в животе, частота стула достигает 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз (свыше $15 \times 10^9/\text{л}$) и лихорадка (до 40°C). Вследствие экссудации белка через пораженную слизистую оболочку развивается гипоальбуминемия, возникают отеки и дегидратация. Микроскопия кала обнаруживает большое количество лейкоцитов. Эндоскопическое исследование выявляет в толстой кишке желтоватые бляшки диаметром до 15 мм, выступающие в просвет кишки и состоящие из слизи, фибрина и клеточных остатков. При прогрессировании заболевания возможно развитие осложнений в виде перфорации толстой кишки, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока и гипокалиемии. Летальность достаточно высока, составляя 10–35%.
3. Сегментарный гемморагический колит клинически не отличим от ААК или ПМК. При эндоскопическом исследовании выявляются признаки гемморагического колита.
4. Собственно антибиотик-ассоциированная диарея, основным клиническим проявлением которой является диарейный синдром. Боли, интоксикация и дегидратация практически отсутствуют. Как правило, все симптомы самостоятельно исчезают в течение нескольких дней после отмены антибиотика.
5. «Mild illness» (умеренное недомогание) – комплекс любых симптомов диареи, которые не укладываются в классическое определение антибио-

Информация о препарате

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» содержит 8 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*.

РИОФЛОРА БАЛАНС (Nucomed)

Каждая капсула содержит не менее $2,5 \times 10^9$ КОЕ/капс. пробиотических микроорганизмов

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.

тик-ассоциированной диареи. Это наиболее легкий и распространенный вариант ее течения.

Диарея, которая возникает после применения антибиотиков, может иметь несколько механизмов развития:

- аллергические, токсические, и другие фармакологические побочные эффекты антибиотиков;
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры [16].
- факторы риска возникновения антибиотик-ассоциированной диареи:
 - группа антибиотика, путь его выведения (чаще препараты, выводящиеся желчью, – цефтриаксон), длительность лечения, повторные курсы, комбинированная терапия;
 - возраст больных (до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *Clostridium difficile* увеличивается);
 - длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *Clostridium difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции;
 - наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология);
 - проводимые медицинские манипуляции (инвазивные процедуры);
 - энтеральное питание;
 - прием лекарств, снижающих кислотность желудка;
 - желудочно-кишечная хирургия (операции желудка или кишечника);
 - желудочно-кишечные заболевания, такие как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит;
 - беременность;
 - химиотерапия;
 - трансплантация костного мозга.

ААД обычно развивается в результате нарушения интестинальной микрофлоры. Одна из функций микрофлоры кишечника – создание защитного барьера, который препятствует колонизации тонкой кишки патогенными микроорганизмами [17]. Без этого защитного барьера, пациенты становятся восприимчивыми к оппортунистическим патогенным микроорганизмам.

Одной из самых распространенных причин антибиотик-ассоциированной диареи является инфекция *Clostridium difficile*, она составляет от 10 до 20% ААД [18]. Это грамположительная, анаэробная бактерия, которая в норме обитает в кишечнике человека в виде условно-патогенной, уровень ее носительства низкий и равен 2–3%, а также она может передаваться фекально-оральным путем [19]. *C.difficile* индуцируют два цитотоксина А и В, которые поражают эпителиальные клетки, выстилающие толстую кишку, и запускают каскад воспалительных процессов с выбросом лейкотриенов и цитокинов, приводя к повреждению колоноцитов [20, 21].

Другими микроорганизмами, вызывающими ААД, могут быть *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Candida* spp. Они вызывают простую, обусловленную нарушением метаболизма КЖК и/или активацией *Clostridium perfringens* и протекающую относительно легко без признаков системного воспаления антибиотик-ассоциированную диарею [11, 22, 23]. У токсина А менее выражено цитотоксическое действие [24]. Токсин В (цитотоксин) оказывает летальное действие, значительно превосходящее действие

токсина А. Так как эпителиальные клетки кишечника не содержат рецепторов к токсину В, он может действовать после повреждения эпителия токсином А или других факторов. За счет действия токсина А нарушается проницаемость эпителиального слоя, что создает условия для проникновения токсина В в слизистую оболочку. Оба токсина, обладая синергичным действием, вызывают воспалительную реакцию в слизистой толстой кишки посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов с секрецией экссудата, содержащего большое количество белка, нейтрофилов, моноцитов и слущенных энтероцитов. Кроме того, токсин А увеличивает проницаемость энтероцитов для других микроорганизмов (протей, сальмонелла, эшерихии), что значительно облегчает микробную транслокацию. Недавние исследования показали, что иммунологическая восприимчивость играет важную роль в инфекции *Clostridium difficile*. Наличие IgG-антител против токсинов *C.difficile* защищает от клинических проявлений и рецидивов *C.difficile* ААД [25, 26].

Иногда диарея на фоне приема антибиотиков развивается вследствие других побочных эффектов. Эритромицин, как и все макролиды (мотилиновые агонисты), действуя как прокинетики и ускоряя перистальтику, могут вызвать учащение стула, вплоть до развития гипермоторной диареи. Клавуланат в амоксициллине/клавуланате, по-видимому, стимулирует моторику тонкого кишечника, а в редких случаях пенициллин может вызвать сегментарный колит [27]. Диарея при приеме антибиотиков может иметь несколько вариантов патогенеза от гиперсекреторной до гиперосмотической. Так, подавление антибиотиками резидентных анаэробов приводит к неспецифическому изменению микрофлоры кишечника как толстого, так и тонкого кишечника, особенно при синдроме избыточного роста в тонкой кишке, что в свою очередь, нарушает метаболизм и всасывание углеводов, которые в норме расщепляются анаэробами до молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот. В результате, в просвете кишечника накапливаются катионы, связанные с анионами органических кислот и углеводов, что приводит к осмотической диарее. Помимо этого, подавление анаэробной флоры толстой кишки вызывает нарушение дегидроксирования желчных кислот (холевой и дезоксихолевой), что дополнительно усиливает диарейный синдром, за счет развития секреторной диареи [28].

В клинической картине ААД обращает на себя внимание появление водянистой диареи, началу которой предшествует назначение антибиотиков в течение нескольких дней и более, схваткообразных болей в животе, уменьшающихся после стула, в ряде случаев – повышение температуры, лейкоцитоз в крови, появление лейкоцитов в кале. После отмены антибиотика у ряда больных симптомы быстро исчезают. В случаях когда возникает лихорадка, в крови нарастает лейкоцитоз, а в кале появляются лейкоциты, нужно заподозрить псевдомембранозный колит (ПМК). При ПМК, несмотря на прекращение антибиотикотерапии, в большинстве случаев частота стула растет, появляются дегидратация и гипопотеинемия. В тяжелых случаях быстро наступает обезвоживание, развиваются токсическое расширение и перфорация толстой кишки, возможен летальный исход [29–31].

Диагноз ААД устанавливают на основании связи диареи с применением антибиотиков. Рентгенография, компьютерная томография, эндоскопия – не-

специфичные и дорогостоящие методы, они не определяют возбудителя, тем самым не дают возможности назначения этиологического лечения. Диагноз ПМК подтверждается бактериологическим исследованием кала и определением в нем токсина *C.difficile*, который является «золотым стандартом» для диагностики. Частота обнаружения токсина в кале больных с ААД не превышает 15% [32, 33]. У больных диареей, ассоциированной с *C.difficile*, наблюдается значительный лейкоцитоз. Имеются данные, что у больных с лейкоцитозом 15800 и выше высока вероятность развития ААД, вызванной *C.difficile*. Это объясняется тем, что токсин А, выделяемый *C.difficile*, вызывает воспаление, секрецию жидкости, лихорадку и судороги. Поэтому у всех больных с ААД, протекающей с интоксикацией и лейкоцитозом 15800 и выше, следует считать причиной диареи *C.difficile* [34]. Мы используем в своей практике дыхательные водородные тесты с лактулозой для определения уровня патогенной бактериальной контаминации тонкой кишки при диарее, возникшей на фоне антибиотикотерапии.

Эндоскопическая картина ПМК характеризуется наличием бляшковидных, лентовидных и сплошных «мембран», мягких, но плотно спаянных со слизистой оболочкой. Изменения наиболее выражены в дистальных отделах ободочной и прямой кишок. Слизистая оболочка отечна, но не изъязвлена. При гистологическом исследовании — субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной пластинки, капиллярные стазы с выходом эритроцитов за пределы сосудов. На стадии образования псевдомембран под поверхностным эпителием слизистой оболочки образуются инфильтраты. Эпителиальный слой приподнимается и местами отсутствует: оголенные места слизистой оболочки прикрыты лишь слущенным эпителием. В поздних стадиях болезни эти участки могут занимать большие сегменты кишки.

У больных ААД чаще всего морфологические изменения толстой кишки отсутствуют. В тяжелых случаях при эндоскопии выявляют 3 типа изменений:

- катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки;
- эрозивно-геморрагическое поражение;
- псевдомембранозное поражение.

Легкие случаи ААД как вызванные *C.difficile*, так и другой этиологии, могут быть вылечены только прекращением антибиотикотерапии, назначением полипробиотиков и уменьшением содержания углеводов в диете. Не рекомендуется использовать антидиарейные препараты (например, лоперамид и опиаты). Тяжелое течение ААД, вызванной *C.difficile*, требует специфической антибиотикотерапии. Назначают ванкомицин в начальной дозе 125 мг внутрь 4 раза в сут, при необходимости дозу увеличивают до 500 мг 4 раза в сут. Лечение продолжают в течение 7–10 сут. Метронидазол назначают по 0,5 г внутрь 2 раза в сут (или по 0,25 г 4 раза в сут). Применяют также бацитрацин по 25 тыс МЕ внутрь 4 раза в сут. Лечение проводят в течение 7–10 сут. Бацитрацин почти не всасывается, в связи с чем, в толстой кишке создается высокая концентрация препарата [35–37]. Терапию пробиотиками при ААД и ПМК нужно начинать как можно раньше, не дожидаясь подтверждения диагноза. По окончании лечения и нормализации состояния пациента повторные тесты на определение клостридиального токсина проводить нецелесообразно, так как у трети пациентов он может быть положительный [38].

R.L.Nelson и соавт. провели поиск по базам MEDLINE (с 1966 до 24 марта 2010 г.), EMBASE (1980 г. до 24 марта 2010 г.), Кохрейновским центральном регистре контролируемых испытаний и Кохреновским IBD/FBD. В обзор были включены основные результаты пятнадцати исследований (всего 1152 участников) с диареей. Оценивалась эффективность девяти различных антибиотиков: ванкомицина, метронидазола, фузидиевой кислоты, нитазоксанидина, тейкопланина, рифампицина, рифаксимины, бацитрацина и фидоксимицина. Большинство исследований были направлены на сравнение ванкомицина с другими антибиотиками. Учитывались две цели терапии: улучшение клинического состояния пациента и предотвращение распространения инфекции *C.difficile* для других пациентов, выбирался антибиотик, который давал симптоматический и антибактериальный эффект. В большинстве исследований не было обнаружено статистически значимых различий в эффективности между ванкомицином и другими антибиотиками, включая метронидазол, фузидиевую кислоту, нитазоксанидин и рифаксимин [39].

Большое внимание заслуживают рекомендации по применению пробиотиков в качестве профилактики и лечения при ААД. Огромное количество исследований по этой проблеме собраны в ряде метаанализов, часто встречаются во всех поисковых базах: Pub Med, MEDLINE, CINAHL, Pre-CINAHL, Health Star и др. Данные исследования регулярно проводятся как в педиатрической, так и во взрослой практике. Уровень доказательности применения пробиотиков при ААД по разным доказательным шкалам соответствует классу А, в том числе отечественному ОСТу «Протоколы ведения больных. Общие требования» [40].

Заслуживает внимания один из последних (2011 г.) метаанализов, проведенный Amita Avadhani и Helen Miley, по многочисленным исследованиям во взрослой гастроэнтерологической практике. Данный метаанализ подтверждает, что пробиотики эффективны в профилактике и лечении ААД у госпитализированных взрослых пациентов. Одновременное применение пробиотиков и антибиотиков для профилактики ААД показали значительные статистические различия по сравнению с приемом плацебо. Из метаанализа видно, что использование пробиотиков может снизить заболеваемость *C.difficile*-ассоциированной диареей на 44%, а другие варианты диарей на 71%. Защитный эффект предлагаемых пробиотиков для профилактики и лечения ААД, в том числе и *C.difficile*-диарей, по свидетельству многочисленных исследований и метаанализов, сочетается с современной клинической проблемой роста этих заболеваний. Все это налагает серьезную ответственность на исследователей и врачей в использовании и дальнейшем изучении пробиотиков [41].

Л. Ричард и Р. Паркер в 1977 г. использовали термин «пробиотик» для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре. Согласно определению ВОЗ/FAO, пробиотики – это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах, оказывающие оздоровительный эффект на организм человека. Пробиотики также определяют как препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами.

Пробиотики подразделяют на следующие группы в зависимости от природы составляющих их компонентов и форм использования:

РиоФлора

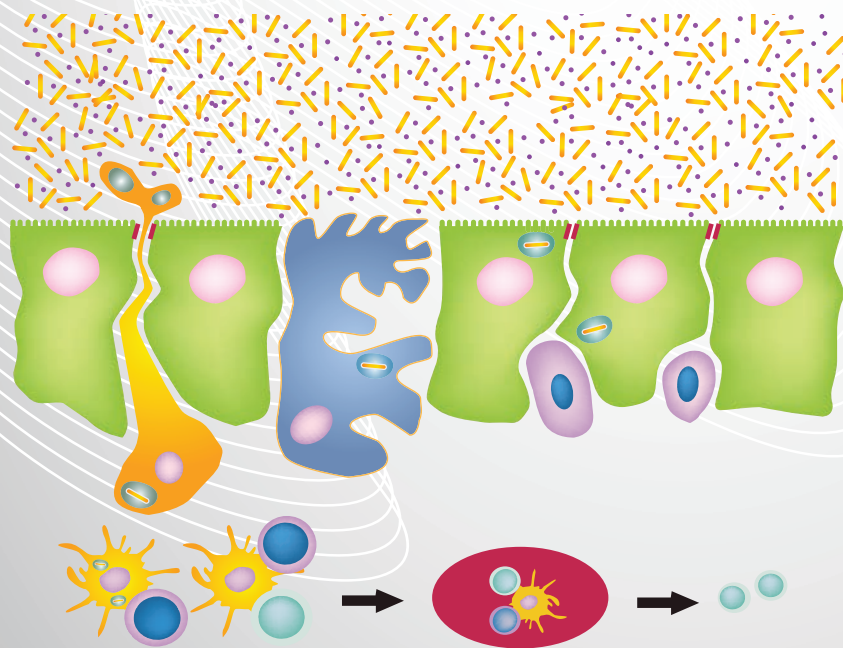
РиоФлора – единственный пробиотик со специальными показаниями¹

Преимущество пробиотических комплексов обусловлено подбором бактерий, наиболее эффективных для выбранного показания.

РиоФлора содержит наибольшее количество штаммов по сравнению с аналогами

РиоФлора Иммуно – 9 штаммов бактерий, РиоФлора Баланс – 8 штаммов бактерий. Эффективность комплексов из многих бактерий выше чем у продуктов, состоящих из меньшего количества видов бактерий.²

РиоФлора воздействует на организм на 3 уровнях



Просвет кишечника

Препятствует размножению патогенных микроорганизмов



Эпителий стенки кишечника

Способствует восстановлению эпителия, блокируя проникновение патогенной флоры



Иммунная система

Активизирует иммунную систему, усиливая выработку иммуноглобулинов

1. РиоФлора Иммуно способствует укреплению иммунитета. РиоФлора Баланс способствует защите от кишечных расстройств при приеме антибиотиков. 2. «Monostrain, multistain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy». International Journal of Food Microbiology 96 (2004); p. 219–233. Не является лекарством. Биологически активная добавка. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит. Свидетельства о гос. регистрации: РиоФлора Баланс № RU.77.99.11.003.E.002222.02.11 от 10.02.2011 г., РиоФлора Иммуно № RU.77.99.11.003.E.002223.02.11 от 10.02.2011 г.

- препараты, содержащие живые микроорганизмы (монокультуры или их комплексы);
- препараты, содержащие структурные компоненты микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры или их метаболиты;
- препараты микробного или иного происхождения, стимулирующие рост и активность микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры;
- препараты, представляющие собой комплекс живых микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов в различных сочетаниях и соединениях, стимулирующих рост представителей нормальной микрофлоры;
- препараты на основе живых генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками;
- продукты функционального питания на основе живых микроорганизмов, их метаболитов и других соединений микробного происхождения, способных поддерживать и восстанавливать здоровье человека через коррекцию микробной экологии его организма [42, 43].

Значительное снижение антибиотик-ассоциированной диареи, вследствие своевременного применения пробиотиков дает в клинике следующие преимущества для пациента [44]:

- более быстрое восстановление от диареи;
- меньшее количество осложнений;
- меньше вторичных инфекций;
- снижение заболеваемости и смертности;
- повышенный комфорт / качество жизни.

Преимущества для медицинского учреждения и персонала должны также учитываться:

- сокращение длительности пребывания в стационаре пациента;
- снижение нагрузки на медицинский персонал;
- снижение количества назначаемых антибиотиков;
- снижение устойчивости к антибиотикам;
- более редкое закрытие палат для дезинфекции;
- меньше потеря койко-дней из-за требований инфекционного контроля

Какие пробиотики имеют преимущество для профилактики и лечения ААД? Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [45]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенным и нетоксичным, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [46].

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать нормальный микробиоценоз;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Классификации пробиотиков основываются на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики); по составу – на бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромицет (самозиминирующие антагонисты) [47].

Преимущества полипробиотиков:

- Различные штаммы с разнообразными отличительными особенностями имеют больше шансов на колонизацию.
- Большее расхождение сильных свойств, больше шансов на выживание хотя бы одного или нескольких штаммов.
- Создание пробиотической ниши, повышение шансов на успешную колонизацию других штаммов за счет:
 - снижения антагонистической активности эндогенной микрофлоры против других чувствительных пробиотических штаммов;
 - создания оптимального диапазона pH;
 - создания анаэробной ниши;
 - повышенной адгезии бактерий.
- Пробиотический эффект усилен вследствие сочетания специфических свойств штаммов:
 - аддитивный эффект специфических свойств штамма, таких как колонизация различных ниш;
 - синергетические эффекты различных штаммов, обладающих специфическими свойствами;
 - общий пробиотический эффект может быть более выражен, чем сумма отдельных стимулирующих эффектов.
- Положительные взаимоотношения между штаммами, повышающие их биологическую активность.
- Симбиоз между разными штаммами, благодаря обмену различными метаболитами [48].

С конца 2010 г. в России впервые появились полипробиотики РиоФлора компании Никомед, разработанные на основе препаратов компании Winclove Bio Industries B.V. (Нидерланды). Winclove имеет более чем 20-летний опыт в разработке и производстве пробиотических препаратов. Winclove разрабатывает и создает полипробиотики в сотрудничестве с ведущими больницами университетов Европы. За эти годы были разработаны полипробиотики, показанные для применения при антибиотик-ассоциированной диарее, запоре, воспалительных заболеваниях кишечника, диарее путешественников, аллергии и вагинальных инфекциях.

РиоФлора Баланс (в Европе представлен под торговой маркой Ecologic® AAD) является специально соз-

данным полипробиотиком для профилактики и лечения ААД. Разработка спецификации была протестирована в клиниках Маастрихтского Университета (Нидерланды) и в клиниках Университета Тампере (Финляндия), было доказано, что Ecologic® ААД является эффективным средством для снижения риска частых и водянистых дефекаций (диарея) при применении антибиотиков. Результаты исследований показывают, что ААД развивалась реже в группе здоровых добровольцах, принимавших антибиотики и пробиотики по сравнению с группой, принимавших антибиотики и плацебо. Кроме того, кишечный микробный пейзаж в группе, принимавшей пробиотики, оставался более стабильным [49–52].

Комплексный препарат «РиоФлора Баланс» содержит 8 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*. Каждая капсула содержит не менее двух с половиной миллиардов ($2,5 \times 10^9$) КОЕ/капс. пробиотических микроорганизмов. Область применения: рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий). Мы рекомендуем прием капсул во время курса антибиотикотерапии с временным интервалом 2 ч до или после перорального приема антибиотика, а если антибиотик назначен в инъекционной форме, то капсулы мы назначаем перорально 2 раза в сутки независимо от времени инъекций.

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 курс можно повторить.

Таким образом, суммируя приведенные выше данные, можно сказать, что проблема ААД очень актуальна в практике врачей всех специальностей. Прием современных пробиотиков является важным дополнением к этиотропной терапии рецидивов ААД. Не менее важен и тот факт, что прием пробиотиков дает возможность предупредить развитие этого достаточно частого, а иногда и тяжелого, осложнения антибактериальной терапии.

Литература

1. <http://www.great-inventions.ru/amtib.htm/>
2. Edlund C., Nord C.E. Ecological impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora. *Alpe Adria Microbiology Journal*. 1993; 3: 137–64.
3. Schneierson S.S. Serological and biological characteristics and penicillin resistance of nonhemolytic streptococci isolated from subacute bacterial endocarditis. *J Bacteriol*. 1948; 55: 393–9.
4. Lowy F.D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1265–73.
5. Van Epps H.L. Rene Dubos: unearthing antibiotics. *J Exp Med*. 2006; 203: 259.
6. Levine D.P. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: Suppl: 1:S5–12.
7. Vracin D.J. Streptomycin in tuberculous meningitis with emphasis on the toxicity of streptomycin; report of a case. *Calif Med*. 1950; 72: 120.
8. Коковин Л.А. Побочные эффекты антибиотиков и некоторые особенности их применения. *Российские аптеки*. 2002; 10.
9. Gastro-enterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1893; 4: 53.
10. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998; 16: 292–307.

11. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002; 346: 334–9.
12. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998; 16: 292–307.
13. Surawicz C.M. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials? *Chemotherapy*. 2005; 51: Suppl. 1: 81–9.
14. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1992; 15: 573–81.
15. Gilbert D.N. Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents. *Infect Dis Clin Pract*. 1995; 4: Suppl 2: S103–S112.
16. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49: 10: 26–29.
17. McFarland L.V. Normal flora: Diversity and functions. *Microb Ecol Health Dis*. 2000; 12: 193–207.
18. Allan B. Wolfson, ed (2005). *Harwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine* (4th ed.). p. 400. ISBN 0-7817-5125-X.
19. Riggs M.M., Sethi A.K., Zabarsky T.F. et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 992.
20. Starr J. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005; 331: 498–501.
21. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (4): 812–22.
22. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granstrom G., Lagergren L., Englund G., Nord C.E., Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; 47: 43–50.
23. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 27 (4): 702–710.
24. Torres J., Jennische E., Lange S. Enterotoxins from *Cl. difficile*; diarrhoeogenic potency and morphological effects in the rat intestine. *Gut*. 1990; 31: 781–5.
25. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000; 342: 390–7.
26. Idem A. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001; 357: 189–93.
27. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 702–10.
28. Gustafsson A., Berstad A., Lund-Tonnesen S., Midtvedt T., Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34: 580–6.
29. 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.
30. Manabe Y.C., Vinetz J.M., Moore R.D., Merz C., Charache P., Bartlett J.G. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med*. 1995; 123: 835–40.
31. Guerrant R.L. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 331–51.
32. Mylonakis E., Ryan E.T., Calderwood S.B. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med*. 2000; 161: 525–33.
33. Laughon B.E., Viscidi R.P., Gdovin S.L., Yolken R.H., Bartlett J.G. Enzyme immunoassays for detection of *Clostridium difficile* toxins A and B in fecal specimens. *J Infect Dis*. 1984; 149: 781–8.
34. Скворцов В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея, диагностика и лечение. *Леч.врач*. 2008; 2: 43–47.
35. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*; 1983; 2: 1043–6.

36. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M., Hirschl A.M., Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1996; 22: 813–8.

37. Bartlett J.G. Treatment of *Clostridium difficile* colitis. Gastroenterology. 1985; 89: 1192–5.

38. John G. B. Antibiotic-associated diarrhea. The New England Journal of Medicine. 2002; 346: 5: 31: 334–339.

39. Nelson R.L., Kelsey P., Leeman H., Meardon N., Patel H., Paul K., Rees R., Taylor B., Wood E., Malakun R. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 7: 9: CD004610.

40. Воробьев П. А. Медицина доказательств: поиск своего места. Провизор. 2008; 19.

41. Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults – A meta-analysis. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners. 2011; 23: 6: 269–274.

42. Плоскирева А. А., Николаева С. В. Пробиотические продукты в практике клинициста. Лечащий врач. 2010; 8: 42–44.

43. Saavedra J.M. Microbes to fight microbes: a not so novel approach to controlling diarrheal disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1995; 21: 125–129.

44. Hidding I., Koning C. Probiotics in the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhoea. AgroFOOD industry hi-tech. 2005; 4: 18–20.

45. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Изд-во Грантъ. 2001; 287.

46. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health. Am. J. Gastroenterol. 2000; 1: 2–4.

47. Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А. Пробиотики: Характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. Детские инфекции. 2004; 1: 18–23.

48. 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. International Journal of Food Microbiology. 2004; 96: 3: 219–233.

49. Koning C.J. 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.

50. Hidding I, Koning C. Probiotics in the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhoea. AgroFOOD. 2005; 16 (4): 18–20.

51. Lang, F.C. Use of a multi-species probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea. Nutrafoods. 2010; 9 (2): 27–31.

52. Koning C. Probiotics during and after antibiotics: Designer probiotics are capable of more than reducing AAD. Nutrafoods. 2011; 8–14.