

Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых*

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», кафедра хирургической гепатологии

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

Резюме

Проблема антибиотик-ассоциированных состояний является одной из самых актуальных в клинической практике. ААД является мультидисциплинарной проблемой. Профилактика и терапия ААД должна включать использование пробиотиков. В статье представлены зарубежные и отечественные данные по применению различных пробиотических препаратов для профилактики и терапии ААД с акцентом на назначение мультивидовых пробиотиков.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, побочные эффекты, антибиотик-ассоциированная диарея, профилактика, лечение, мультивидовые пробиотики, РиоФлора Баланс Нео.

Abstract

The problem of antibiotic-associated conditions is one of the most actual problems of clinical practice. The antibiotic-associated diarrhea is a multidisciplinary problem. Prevention and therapy an antibiotic-associated diarrhea should include probiotics using. In article foreign and domestic data containing application of various probiotics for prevention and therapy antibiotic-associated diarrhea, emphasis multispecies probiotics use are presented.

Key words: antibacterial therapy, side effects, antibiotic-associated diarrhea, prophylaxis, therapy, multispecies probiotics, RioFlora Balance Neo.

ААД — антибиотик-ассоциированная диарея, ПМК — псевдомембранозный колит.

В течение многих лет истории человечества не войны и голод, а именно инфекционные заболевания были основной причиной, лимитирующей продолжительность жизни людей. Достаточно вспомнить эпидемию чумы XIV в., унёсшей жизни половины жителей средневековой Европы. Более половины потерь во время Севастопольских событий 1854–55 гг. как в русской армии, так и в войсках союзной коалиции имели не боевой характер, т.е. были связаны с инфекционными заболеваниями. Поэтому вполне естественным было найти способы борьбы с возбудителями этих инфекций. В 1877 г. Луи Пастер и его сотрудник обнаружили, что рост болезнетворной бактерии можно остановить, если ввести в культуру другую бактерию. Английский врач Александр Флеминг в 1928 г. почти случайно открыл эффект подавления бактерий плесневыми грибами рода *Penicillium notatum*. В этой работе участвовали Говард Флори и Эрнст Борис Чейн. Позднее было налажено промышленное производство пенициллина, за что все трое были удостоены в 1945 г. Нобелевской премии. В дальнейшем появились и другие антибиотики: стрептомицин, актиномицин, неомицин.

После того как была доказана возможность получения антибиотиков из микроорганизмов, с каждым го-

дом стали появляться новые препараты. Так, в 1939 г. был выделен грамицидин, в 1942 г. — стрептомицин, в 1945 г. — хлортетрацилин, в 1947 г. — хлорамфеникол (левомецетин), а уже к 1950 г. было описано более 100 антибиотиков. Со времени Анны Миллер, первой женщины в мире, жизнь которой была спасена в 1942 г. благодаря использованию пенициллина (больная страдала стрептококковым сепсисом и прожила, кстати говоря, после благополучного излечения более полувека) количество промышленно производимых антибиотиков увеличилось ещё на несколько порядков. Однако очень скоро было отмечено, что на фоне использования антибиотиков могут развиваться различные осложнения, наиболее типичное — ААД.

ОБРАТНАЯ СТОРОНА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Примечательно, что первое сообщение о заболевании, напоминающим картину тяжелой ААД, было опубликовано задолго до появления антибиотиков, в Бюлетене больницы Джонса Хопкинса в 1893 г., где Джон Финни и Уильям Ослер описали случай, когда молодая женщина умерла от серьёзного «дифтеритного колита» вскоре после хирургической операции

*Контакты. E-mail: jaf@mail.ru. Телефон: (812) 555-47-62

на желудке. Однако наибольшую частоту подобное заболевание, получившее название «псевдомембранозный колит», приобрело к 50-м гг. XX в. и совпало с промышленным производством и массовым потреблением антибиотиков. Тем не менее, в течение многих лет причина псевдомембранозного колита оставалась неизвестной; в частности, использовался термин «стафилококковый энтероколит», отражавший представления, что болезнь обычно вызывалась стафилококками. В 1970-х гг. появились важные клинические наблюдения, связанные с клиндамицином, другими антибиотиками и развитием псевдомембранозного колита, были продемонстрированы мощные цитотоксические эффекты *Clostridium difficile*, а выделенный клостридиальный токсин в моделях на экспериментальных животных позволил установить причину и патогенез этого заболевания [22].

По данным различных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибиотики [9, 10, 13]. При этом диарея возникает приблизительно у 5–10% пациентов, которые принимали ампициллин, у 10–25% — амоксициллин с клавуланатом, у 15–20% — цефиксим и у 2–5% — цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин.

Важно отметить, что развитие ААД может иметь отсроченный характер, в соответствии с чем Всемирная организация здравоохранения под ААД понимает 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 месяцев после применения антибактериальных препаратов. Таким образом, согласно представлениям сегодняшнего дня, ААД — это диарея, которая развивается после доказанного использования антибактериальных препаратов, чаще всего протекает доброкачественно и излечивается самопроизвольно. Действительно, в подавляющем большинстве случаев симптомы ААД прекращаются после отказа от дальнейшего приёма антибиотиков. С другой стороны, в случае развития симптомов тяжёлого колита часто необходимо использование эффективных этиотропных противоклостридиальных антибактериальных агентов. Хотя диагноз *C. difficile*-ассоциированного колита всегда должен устанавливаться до назначения антибактериальной терапии, в тяжёлых случаях при наличии чётких анамнестических указаний на использование антибиотиков, а также при наличии факторов риска может быть рекомендована эмпирическая терапия [9].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ААД

Диагноз ААД устанавливают на основании связи диареи с применением антибиотиков. Способ введения антибиотика не имеет большого значения. При приёме внутрь антибиотик, помимо эрадикации микроорганиз-

мов, воздействует на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотики влияют 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 (иногда ещё позже, на чём и основан акцент временного фактора при определении ААД) [6, 12].

Как правило, при ААД патогенные микроорганизмы не идентифицируются, а диарея вызывается изменениями в составе и функциях условно-патогенной микрофлоры кишечника. Большинство пациентов положительно отвечает на прекращение действия антибиотиков нормализацией частоты и консистенции стула. С другой стороны, не столь редко возникает тяжёлая форма ААД, вызванная *C. difficile*, включая случаи тяжёлого колита с наличием или отсутствием псевдомембран. Частота возникновения ААД изменяется под влиянием многих факторов, включая внутрибольничные вспышки, виды антибиотиков и индивидуальную восприимчивость. К факторам риска развития ААД относят: преклонный возраст пациентов, операции на брюшной полости, сопутствующие заболевания, использование антибиотиков и продолжительность госпитализации. В основном ААД — внутрибольничная болезнь, которая является самой частой причиной диареи у госпитализированных пациентов.

Эпидемиологические исследования показали, что *C. difficile* часто изолируется в больничных палатах, включая этажи, ручки двери и мебель. Менее часто подобные наблюдения были сделаны среди бессимптомного медперсонала и в больничных палатах, занятых незатронутыми инфекцией пациентами. Длительное использование различных антибиотиков, особенно средств широкого спектра действия с плохой кишечной абсорбцией или высоким желчным выделением, вызывает изменение в составе и функции флоры кишечника и поэтому приводит к более высокому уровню ААД.

Фекальные антитела к *C. difficile* обнаруживаются у многих пациентов при тяжёлом течении инфекции. Состояние иммунного статуса во многом определяет исход болезни. Повышенные уровни иммуноглобулинов сыворотки А и G (IgA и IgG) и фекального IgA против токсина А регистрируются у пациентов с бессимптомным и умеренно тяжёлым течением, в отличие от больных с тяжёлой формой заболевания. Это свидетельствует о том, что антитела обеспечивают защитную функцию [5].

Гистологически различают 3 стадии клостридиального колита. 1-я стадия характеризуется некрозом эпителия и появлением выпота, содержащего в большом количестве фибрин и нейтрофилы. На 2-й стадии отмечается выпот в области участков изъязвления слизистой оболочки. 3-я стадия характеризуется распространённым и более выраженным изъязвлением слизистой оболочки и некрозом, часто достигающим до псевдомембраны, состоя-

щей из фибрина, лейкоцитов и клеточных обломков. На стадии образования псевдомембран под поверхностным эпителием слизистой оболочки образуются инфильтраты. Эпителиальный слой приподнимается и местами отсутствует: оголённые места слизистой оболочки прикрыты лишь слущенным эпителием. На поздних стадиях болезни эти участки могут занимать обширную площадь кишки. В тяжёлых случаях диарея приобретает черты экссудативной, в кале могут появляться слизь, кровь, гной (картина колитического копрологического синдрома), а при эндоскопии в зависимости от тяжести поражения может выявляться картина поверхностного воспаления, эрозии или псевдомембранозные элементы. У больных с лёгкими формами ААД чаще всего морфологические изменения толстой кишки отсутствуют, а диарея имеет осмотический характер [24].

В типичном случае тяжёлая инфекция *C. difficile* проявляется слизистой зловонной диареей, сопровождающейся судорогами и тенезмами. Ректальное кровотечение возникает редко, хотя характерно обнаружение скрытой крови и лейкоцитов в кале. Живот при пальпации чаще мягок, отмечается метеоризм. Общие клинические проявления включают тошноту, рвоту, обезвоживание и лихорадку. У больных с тяжёлой диареей, ассоциированной с *C. difficile*, наблюдается значительный лейкоцитоз и клинические проявления интоксикационного синдрома. Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита характеризуется наличием бляшковидных, лентовидных и сплошных «мембран», мягких, но плотно спаянных со слизистой оболочкой. Изменения наиболее выражены в дистальных отделах ободочной и прямой кишок. Лёгкий лейкоцитоз часто присутствует и может появиться даже в отсутствие диареи. В серьёзных случаях отмечается мегаколон токсического характера: картина растяжения толстой кишки, раздражение брюшины, лихорадка, асцит, гипоальбуминемия и гиповолемия. Краеугольный камень диагноза колита, вызванного *C. difficile*, — идентификация клостридиальных токсинов в стуле [7].

Современные принципы классификации ААД

Основываясь на полиморфизме и феноменологических особенностях ААД, её наиболее распространённые варианты можно классифицировать следующим образом [2]:

1. Антибиотик-ассоциированный колит с диареей, болями в животе по типу кишечных колик, лихорадкой, симптомами общей интоксикации и лейкоцитозом.
2. При 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 поражённую слизистую оболочку развивается гипоальбуминемия, возникают отёки 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, составляет 10–35%.

3. Сегментарный гемморагический колит клинически не отличим от АКК или ПМК. При эндоскопическом исследовании отмечают признаки геморрагического колита, этиологически связанного с *Klebsiella oxytoca* [3, 16].

4. Собственно ААД, 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 ААД [31]. В России данный симптомокомплекс принято обозначать термином «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» [3].

Если говорить о сопоставлении понятий ААД и дисбиоз кишечника, то «дисбиоз» — термин в большей мере микробиологический, т.к. в фазу компенсации он может протекать латентно или субклинически, а его симптоматика неспецифична, тогда как ААД имеет чёткую привязку к клинике и характерные манифестные проявления в виде диарейного синдрома и развивается при суб- или декомпенсированном, по микробиологическим данным, дисбиозе кишечника (увеличение титра 5–6 условно-патогенных ассоциантов, действие токсинов А и В *C. difficile*).

Возбудители ААД

Действительно, как уже указывалось выше, одной из самых распространённых причин ААД, как правило, с торпидным клиническим течением, является инфекция *C. difficile* (от 10 до 20% ААД). Это грамположительная анаэробная бактерия, которая в норме обитает в кишечнике человека в виде условно-патогенной, уровень её носительства низкий и равен 2–3%; она также может передаваться фекально-оральным путём [26]. *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 [29].

Другими микроорганизмами, вызывающими ААД, могут быть *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.* Они чаще всего вызывают простую, обусловленную нарушением мета-

Инновационный подход к здоровью кишечника



СОДЕРЖИТ
8 ШТАММОВ
ПРОБИОТИКОВ



СОДЕРЖИТ
9 ШТАММОВ
ПРОБИОТИКОВ



Предупреждает
кишечные расстройства
при приёме антибиотиков



Способствует укреплению
иммунитета



- 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 повреждённую слизистую, препятствуя тем самым проникновению патогенных бактерий
- 3. В подслизистом слое** РиоФлора воздействует на лимфоидную ткань кишечника, стимулируя выработку IgA

реклама

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

Противопоказания: острый панкреатит, индивидуальная непереносимость компонентов препарата (в том числе сои и лактозы).

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru.

Противопоказания: острый панкреатит, индивидуальная непереносимость компонентов препарата (в том числе сои и лактозы).

Свидетельства о гос. регистрации: 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.

Не является лекарством. Биологически активная добавка

18+



близма короткоцепочечных жирных кислот и/или активацией *Clostridium perfringens* и протекающую относительно легко без признаков системного воспаления ААД. Исключение составляет *Klebsiella oxytoca*, которая может быть причиной развития геморрагического колита под влиянием терапии антибиотиками пенициллинового ряда [15, 31].

Достаточно интересным представляется рассмотрение патогенного воздействия клостридиальных токсинов на слизистую оболочку кишечника. У токсина А менее выражено цитотоксическое действие. Токсин В оказывает повреждающее цитотоксическое действие, значительно превосходящее действие токсина А. Известно, что эпителиальные клетки кишечника не содержат рецепторов к токсину В. Соответственно реализация его патогенного действия становится возможной после повреждения эпителия токсином А, который нарушает проницаемость эпителиального слоя, что создает условия для проникновения токсина В в слизистую оболочку. В результате развиваются альтерация и эксудативная воспалительная реакция в слизистой толстой кишки как следствие активации выработки и секреции моноцитами цитокинов с секрецией экссудата, содержащего большое количество белка, нейтрофилов, моноцитов и слущенных энтероцитов. Существенное значение имеет снижение иммунологической толерантности, т.к. наличие IgG-антител против токсинов *C. difficile* защищает от клинических проявлений и рецидивов *C. difficile* ААД [17, 19].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ААД

Для терапии лёгких случаев ААД, как вызванных *C. difficile*, так и другой этиологии, достаточно отменить антибиотики, назначить пробиотики и уменьшить содержание углеводов в диете. Тяжёлое течение ААД, вызванной *C. difficile*, требует специфической антибиотикотерапии. Назначают ванкомицин в начальной дозе 125–500 мг внутрь 4 раза в сутки, метронидазол по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки или по 0,25 г 4 раза в день. Применяют также рифаксимин по 200 мг внутрь 4 раза в день. Лечение антибиотиками продолжают в течение 7–10–14 дней в зависимости от тяжести заболевания. Вместе с тем терапию пробиотиками следует назначать как пациентам с лёгкими, так и с тяжёлыми формами ААД. При этом пролонгация пробиотикотерапии необходима до 3–4 недель, даже после прекращения диареи, в целях гармонизации нарушенной кишечной эндоэкологии и профилактики рецидива ААД.

Опубликованные в журнале американской медицинской ассоциации JAMA в 2012 г. данные представляют значительный интерес с позиций комплексной оценки развития ААД, её лечения и профилактики. Был проведён анализ 12 наиболее полных баз данных: DARE, Cochrane Library of Systematic Reviews, CENTRAL, PubMed, EMBASE, CINAHL, AMED, MANTIS,

TOXLINE, ToxFILE, NTIS и AGRICOLA, включающие рандомизированные, контролируемые исследования пробиотиков (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*) для предотвращения и лечения ААД. Всего был проведён анализ 82 клинических исследований [14]. При этом с учётом требований к рандомизации в метаанализах 63 исследования, включающие 11811 пациентов, выявили статистически значимую связь назначению пробиотиков с редукцией проявлений ААД по сравнению с отсутствием применения пробиотиков. Уровень значимости различий при 5% доверительном интервале $P < 0,001$; NNT при 95% доверительном интервале, 10,3 против 19,1 в исследованиях, содержащих информацию о развитии случаев ААД. Тем самым, получены доказательства, что пробиотики сопряжены с редукцией ААД. Дальнейшие исследования необходимы для установления наиболее эффективных пробиотиков и специфичности эффектов применяющихся антибиотиков.

Так, два метаанализа от 2006 г. наглядно продемонстрировали эффективность пробиотиков в профилактике развития ААД, в т.ч. её наиболее тяжёлых форм, вызванных клостридиальной инфекцией [23, 28]. В качестве наиболее эффективных пробиотических агентов использовались пробиотики, содержащие *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и *Bacillus* или их комбинации. Важной частью анализа являлась оценка безопасности пробиотиков, использовалась информация 12 электронных баз данных [11, 21].

Из 82 исследований в 63 были зарегистрированы случаи ААД. В этих исследованиях ($n = 11811$ пациентов) использование пробиотиков было ассоциировано с достоверным ($p < 0,001$) снижением числа случаев ААД, по сравнению с пациентами, не получавшими пробиотическую терапию. В большинстве исследований (62/82) пробиотики назначались на фоне приёма антибиотиков. 45 плацебо-контролируемых исследований также выявили статистически значимое преимущество у лиц, получающих пробиотики $P < 0,001$. Важно, что на фоне применения пробиотиков происходило достоверное снижение риска развития ААД как у детей (0–17 лет) ($p = 0,002$, NNT = 11), так и у взрослых (18–65 лет) ($p = 0,008$, NNT = 13) и пожилых людей (старше 65 лет) ($p = 0,055$, NNT = 25). В обзоре отмечалось, что принципиальными находками данного анализа явилась редукция риска ААД с показателем RR 0,58 и NNT 13. Главными ограничениями в интерпретации результата явились малоизученный генетический состав пробиотических штаммов, их недостаточная документация с указанием подробных характеристик, отсутствие подходов к оценке пробиотико-специфичных побочных эффектов. Существующие доказательства предотвращения развития ААД включают предпочтительность назначения штаммов лактобацилл даже в варианте моновидовой моноштаммовой терапии или в комбинации с други-



Сергей Сергеевич Вялов, к.м.н., гастроэнтеролог, гепатолог, доцент кафедры общей практики ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», член Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), член Европейского общества изучения печени (EASL), член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП)

В последние годы в связи с превалированием коморбидного подхода к пациенту в общей врачебной практике отдаётся предпочтение средствам с регуляторным действием. РиоФлора Баланс Нео относится к этой категории, что даёт возможность использования его по широкому кругу показаний. Так, РиоФлора Баланс Нео может успешно назначаться не только при ААД, но и при других расстройствах стула. Например, частота возникновения запоров у беременных требует коррекции в связи с риском развития осложнений и значительным ухудшением качества жизни беременных женщин. Использование различных подходов коррекции запоров у беременных, в том числе изменение образа жизни, увеличение потребления клетчатки, использование стимулирующих слабительных, не показало достаточной результативности или, напротив, связано с высоким риском развития осложнений. Целесообразным и обоснованным по данным ряда крупных исследований применение для коррекции запоров у беременных комбинированных пробиотических препаратов, среди которых препаратом выбора может являться РиоФлора Баланс Нео [1].

ми пробиотическими агентами. В отношении *Streptococcus*, *Enterococcus* и *Bacillus* исследований пока недостаточно. В редких случаях применение пробиотиков было связано с серьёзными нежелательными явлениями, такими как фунгемия [14, 24, 25, 27, 30, 32] или бактериальный сепсис [20].

ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ААД

Важно отметить, что для лечения ААД должны использоваться пробиотики, отвечающие ряду требований, а именно [4]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, 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 устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемыми патогенной микрофлорой);

- быть кислотоустойчивыми или заключёнными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

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 бифидо-, лакто-, коллоидные и состоящие из споровых бактерий и сахаромидет (самоэлиминирующиеся антагонисты).

В последнее время особое значение стало придаваться не только мультивидовому составу (например, сочетание бифидобактерий и лактобацилл), но и мультиштаммовости пробиотиков, принадлежащих к одному виду. Эти работы появились на рубеже миллениума, однако ещё в 1992 г. группа экспертов по пробиотикам заключила, что «различные штаммы могут быть направлены на различные мишени, тогда как один штамм может быть ограничен одной точкой приложения и оказаться «слепым»».

Преимущества мультиштаммовых полипробиотиков заключаются в том, что:

- 1) Различные штаммы с разнообразными отличительными особенностями имеют больше шансов на колонизацию.
- 2) Большее расхождение сильных свойств, больше шансов на выживание хотя бы одного или нескольких штаммов.
- 3) Создание пробиотической ниши, повышение шансов на успешную колонизацию других штаммов за счёт:
 - снижения антагонистической активности эндогенной микрофлоры против других чувствительных пробиотических штаммов;
 - создания оптимального диапазона рН;
 - создания анаэробной ниши;
 - повышенной адгезии бактерий.
- 4) 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.
- 5) Положительные взаимоотношения между штаммами, повышающие их биологическую активность.
- 6) Симбиоз между разными штаммами, благодаря обмену различными метаболитами.

С конца 2010 г. в России появились полипробиотики РиоФлора компании «Никомед Такеда», 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 создаёт полипробиотики в сотрудничестве с ведущими больницами университетов Европы. За это время были разработаны полипробиотики, показанные для применения при ААД, запоре, воспалительных заболеваниях кишечника, диарее путешественников, аллергии и вагинальных инфекциях. РиоФлора Баланс Нео (в Европе представлен под торговой маркой Ecologic® AAD) является специально созданным полипробиотиком для профилактики и лечения ААД.

Комплексный пробиотик 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*. Каждая капсула содержит не менее двух с половиной миллиардов ($2,5 \times 10^9$) КОЕ пробиотических микроорганизмов. Область применения: рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище — источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий).

Разработка спецификации была протестирована в клиниках Маастрихтского университета (Нидерланды) и в клиниках Университета Тампере (Финляндия). Было доказано, что Ecologic® AAD является эффективным средством для снижения риска развития диареи при применении антибиотиков. Результаты исследований показывают, что ААД развивалась реже в группе здоровых добровольцев, принимавших антибиотик и пробиотик по сравнению с группой участников, принимавших антибиотик и плацебо. Кроме того, кишечный микробный пейзаж в группе, принимавшей пробиотик, оставался более стабильным.

Зарубежные исследования пробиотика РиоФлора Баланс Нео достоверно свидетельствовали об устранении патогена *C. difficile* на фоне терапии пробиотиком, снижении частоты диареи (реже в 3 раза при приёме пробиотиков), сокращении длительности диареи на 23 ч. Проведённые исследования были плацебо-контролируемыми, сравнительными, проводился метаанализ полученных данных [8, 18, 28].

Выводы

В заключении ещё раз подчеркнём, что проблема антибиотик-ассоциированных состояний является крайне актуальной. Важным аспектом в профилактике данных патологических состояний является уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования антибиотиков, просвещение врачей различных медицинских специальностей, назначение препаратов пробиотического ряда. Предпочтение следует отдавать мультивидовым и мультиштаммовым пробиотикам, обладающим

преимущественными положительными эффектами на здоровье человека. Мультивидовой пробиотик РиоФлора Баланс Нео является важным компонентом для лечения идиопатической и инфекционной ААД, профилактики рецидивов заболевания. Рекомендуется назначать по 2 капсулы 2 раза в сутки не менее 14 дней, возможно более продолжительное применение (до 1–2 месяцев) с целью профилактики рецидива. Авторы полагают, что целесообразно назначение пробиотика параллельно с проводимой антибактериальной терапией.



Список литературы

1. Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б., Яковлев А.А. Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин // «Архивъ внутренней медицины». 2013; 1(9): С. 14–18.
2. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент 2012. №6. С.16–24.
3. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 1(9). С. 26–29.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Изд-во Грантъ. 2001. 287 с.
5. Avesani V., Delmee M. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection // Infect Immunol 1994; 62: 384–389.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // Clin Infect Dis 1992. Vol. 15: 573–81.
7. 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: 3137–3141.
8. Cremonini F. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16 (8). P. 1461–1467.
9. 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. Vol. 92. P. 739–750.
10. Fekety R., Silva J., Kauffman C. et al: Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: Comparison of two dosage regimens // Am. J. Med. 1989. Vol. 86. P. 15–19.
11. Fredenucci I., Chomarat M., Boucaud C., Flandrois J.P. *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient receiving ultra-levered therapy // Clin Infect Dis 1998. Vol. 27 (1). P. 222–223.
12. Gilbert D.N. Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents // Infect Dis Clin Pract 1995. Vol. 4(2). P. 103–112.
13. Guzman R., Kirkpatrick J., Forward K., Lim F. Failure of parenteral metronidazole in the treatment of pseudomembranous colitis // J Infect Dis 1989. Vol. 159. P. 1154–1155.
14. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA 2012. Vol. 307 (18). P. 1959–1969.
15. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // Clinical Infectious Diseases 1998. Vol. 27 (4). P. 702–710.
16. Hogenauer C., Langner C., Krause R. et al. Antibiotic-associated segmental hemorrhagic colitis: clinical features, and influence of *Klebsiella oxytoca* in its pathogenesis // Abstracts of 12 UEGW, Gut 2004. Vol. 53 (VI). P. A135.
17. Idem A. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea // Lancet 2001. Vol. 357. P. 189–93.
18. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E., Mulder L., Rombouts F.M., Stockbrugger R.W. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin // The Am J Gastroenterol. 2008. . Vol. 103. P. 178–189.
19. 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. P. 390–7.
20. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // Pediatrics 2005; 115 (1). P. 178–181.
21. Lestin F., Pertschy A., Rimek D. Fungemia after oral treatment with *Saccharomyces boulardii* in a patient with multiple comorbidities // Dtsch MedWochenschr 2003; 128 (48). P. 2531–2533.
22. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Dig Dis 1998; 16: 292–307.
23. 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. Vol. 101 (4). P. 812–822.
24. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection // N Engl J Med 1989. Vol. 320: 204–210.
25. Piechno S., Seguin P., Gangneux J.P. *Saccharomyces boulardii* fungal sepsis: beware of the yeast // Can J Anaesth 2007; 54 (3). P. 245–246.
26. Riggs M.M., Sethi A.K., Zabarsky T.F. et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents // Clin Infect Dis 2007. Vol. 45. P. 992.
27. Riquelme A.J., Calvo M.A., Guzman A.M. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients // J Clin Gastroenterol 2003. Vol. 36 (1). P. 41–43.
28. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U., Malik P., Deb S., Black R.E. (2006). Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials // Lancet Infect. Dis. Vol. 6. P. 374–382.
29. Starr J. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: diagnosis and treatment // BMJ 2005. Vol. 331: 498–501.
30. Trautmann M., Synowzik I., Nadj-Ohl M. et al. Fungemia due to *Saccharomyces cerevisiae* var *boulardii*. // Chemotherapie Journal 2008. Vol. 17 (2). P. 57–61.
31. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001. Vol. 47. P. 43–50.
32. Zunic P., Lacotte J., Pegoix M. et al. *Saccharomyces boulardii* fungemia // Therapie 1991. Vol. 46 (6). P. 498–499.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы выражают благодарность компании «Никомед Такеда».