

*Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И.,  
Туаева Е.М., Саятина Е.В.*

# **АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА**



ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Москва  
2020

Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И.,  
Туаева Е.М., Саютина Е.В.

# **АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА**

Пособие для врачей

Москва  
2020

Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста: пособие для врачей / Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. [и др.]. М.: Прима Принт, 2020. – 53 с.: ил., табл. – ISBN 978-5-6042241-9-9.

I. Ардатская, Мария Дмитриевна.

В настоящем пособии освещены современные данные об антибиотико-ассоциированных поражениях кишечника, представлены классификация и данные о патогенезе, факторах риска, клинических особенностях и критериях диагностики разных типов антибиотико-ассоциированной диареи (ААД). Особое внимание уделено лечебным подходам в соответствии с российскими и международными рекомендациями и стратегии предотвращения в зависимости от клинико-патогенетического типа ААД. Разобраны частные случаи антибиотико-ассоциированных расстройств кишечника в практике гастроэнтеролога, гинеколога, дерматолога.

Пособие предназначено для врачей любых специальностей, применяющих антибактериальную терапию: терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, гинекологов, дерматологов, а также для клинических ординаторов и аспирантов.

Сведения об авторах:

**Ардатская Мария Дмитриевна**, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор. Эл. адрес: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru. Тел.: (499) 146-81-35. Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19А.

**Топчий Татьяна Борисовна**, доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кандидат медицинских наук. Эл. адрес: tantor@mail.ru. Тел.: (499) 146-81-35. Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19А.

**Буторова Людмила Ивановна**, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кандидат медицинских наук. Юр. адрес организации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Прием корреспонденции: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106, отдел делопроизводства, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета. Эл. адрес: ludmilabutorova@mail.ru.

**Туаева Елена Михайловна**, ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кандидат медицинских наук.

**Саютина Елена Витальевна**, ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кандидат медицинских наук.

## Содержание

Предисловие .....	4
Список сокращений .....	5
Определение .....	6
Клинико-патогенетические варианты ААД.....	7
Факторы риска развития ААД .....	11
Клинические проявления ААД .....	13
Диагностика .....	14
Лечение .....	15
Стратегия предупреждения ААД.....	16
Антибиотико-ассоциированная диарея в практике гастроэнтеролога .....	34
Антибиотико-ассоциированная диарея в практике дерматолога.....	41
Антибиотико-ассоциированная диарея в практике гинеколога.....	43
Литература .....	47

## Предисловие

Каждый врач, применяющий в своей практике антибактериальную терапию, может столкнуться с проблемой побочных эффектов антибиотиков, возникающих со стороны ЖКТ. Антибиотико-ассоциированные расстройства кишечника возникают примерно у каждого третьего пациента и проявляются как в виде легких нарушений, так и развитием тяжелых угрожающих жизни состояний. Ранняя отмена антибиотиков или пропуск пациентами их приема снижает эффективность антибиотикотерапии, способствует формированию антибиотикорезистентных штаммов бактерий, повышает общую стоимость лечения, замедляет наступление выздоровления.

К сожалению, в клинической практике данная проблема часто недооценивается практикующими специалистами. На сегодняшний день опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Однако, в отношении идиопатической антибиотико-ассоциированной диареи (ИААД), которая наиболее часто встречается в практике, особенно, специалистов амбулаторного звена, отсутствует четко разработанная стратегия предупреждения ИААД с учетом факторов риска и специфики нозологии, при которой назначается антибиотикотерапия.

В настоящем пособии мы постарались обобщить самые современные научные данные по этой проблеме. На основе недавних систематических обзоров, данных клинических исследований, доступных лекарственных средств в РФ, а также собственного опыта нами представлена стратегия предупреждения антибиотико-ассоциированных поражений кишечника зависимости от факторов риска, клинико-патогенетического варианта ААД и клинической ситуации с назначением антибиотикотерапии. Надеемся, что данное пособие будет актуальным для широкого круга практикующих специалистов.

*Искренне ваши,  
авторы*

## Список сокращений

**CD** – *Clostridium difficile*

**НР** – *Helicobacter pylori*

**ААД** – антибиотико-ассоциированная диарея

**АБТ** – антибактериальная терапия

**БПБ** – бутират-продуцирующие бактерии

**ВЗК** – воспалительные заболевания кишечника

**ВЗОМТ** – воспалительные заболевания органов малого таза

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**ИААД** – идиопатическая антибиотико-ассоциированная диарея

**КЦЖК** – короткоцепочечные жирные кислоты

**ПСААД** – патоген-специфическая антибиотико-ассоциированная диарея

**ЭТ** – эрадикационная терапия

## Определение

Под **антибиотик-ассоциированной диареей (ААД)** понимают 2 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии (АБТ) (через 2 дня от ее начала) и вплоть до 2 месяцев после отмены антибиотиков (в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития). В зарубежной литературе в качестве синонимов также используются термины «нозокомиальный колит», «антибиотико-ассоциированный колит».

По данным различных авторов частота развития ААД составляет 6-80 % среди пациентов, получавших антибиотики, **в среднем 35% (примерно каждый третий пациент) на фоне приема антибиотиков отмечает симптомы ААД.**

Частота возникновения симптомов ААД различается при применении различных антибиотиков (табл. 1). В качестве причин развития ААД в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, причем риск развития ААД при парентеральном введении аналогичен таковому при пероральном. Возникновение ААД отмечалось даже при трансвагинальном применении.

**Таблица 1**

**Частота развития ААД при применении различных антибактериальных препаратов**

Антибактериальный препарат	Частота ААД
Амоксициллин/клавуланат	10-25%
Цефиксим	15-20%
Ампициллин или клиндамицин	5-10%
Цефалоспорины (кроме цефиксима)	2-5%
Макролиды (эритромицин, кларитромицин)	2-5%
Фторхинолоны	1-2%
Триметоприм-сульфаметоксазол	< 1%

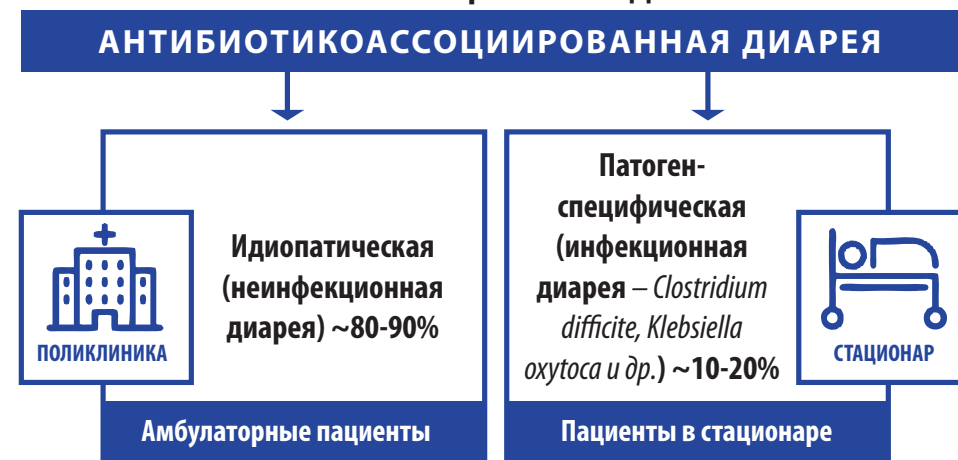
Следует помнить, что **потенциальный риск развития ААД имеется при назначении любого антибиотика и любой продолжительности курса терапии. Не существует безопасных с точки зрения развития ААД антимикробных препаратов.**

## Клинико-патогенетические варианты ААД

Говоря об ААД, с практической точки зрения важно проводить различие между ее *идиопатическим вариантом* и *патоген-специфической диареей*, обусловленной конкретными бактериальными агентами (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*) (рис. 1).

**Рисунок 1**

**Клинико-патогенетические варианты ААД**



Данные две формы ААД значительно отличаются не только патогенетическими механизмами, но и по факторам риска развития, клиническим проявлениям, лечебным и профилактическим подходам, и прогнозу.

**Идиопатическая ААД (ИААД)** – наиболее частый вариант ААД (80-90%) в практике амбулаторного врача. **ИААД проявляется следующими клиническими симптомами:** вздутие живота с избыточным газовыделением, абдоминальный дискомфорт (боль, чувство распирания), послабление стула ( $\leq 3$  эпизодов жидкого стула) без патологических примесей в кале (без крови и слизи).

Патогенетические механизмы развития идиопатической ААД (ИААД) остаются недостаточно изученными. Название «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удастся выявить конкретного возбудителя, вызывающего развитие диареи. Предполагают, что в ее развитии принимают участие различные факторы.

При назначении антибиотиков, содержащих в своем составе клавулановую кислоту, диарея может развиваться за счет стимуляции двигательной активности кишечника (то есть в таких случаях диарея носит характер гиперкинетической).

При назначении цефоперазона и цефиксима вероятно развитие диареи, носящей характер гиперосмолярной, за счет неполного всасывания этих антибиотиков из просвета кишечника.

Все же наиболее вероятным универсальным патогенетическим механизмом ИААД, является негативное воздействие антибактериальных средств на микрофлору, населяющую просвет желудочно-кишечного тракта. Одним из ключевых механизмов развития ИААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту - бутират-продуцирующих бактерий (БПБ).

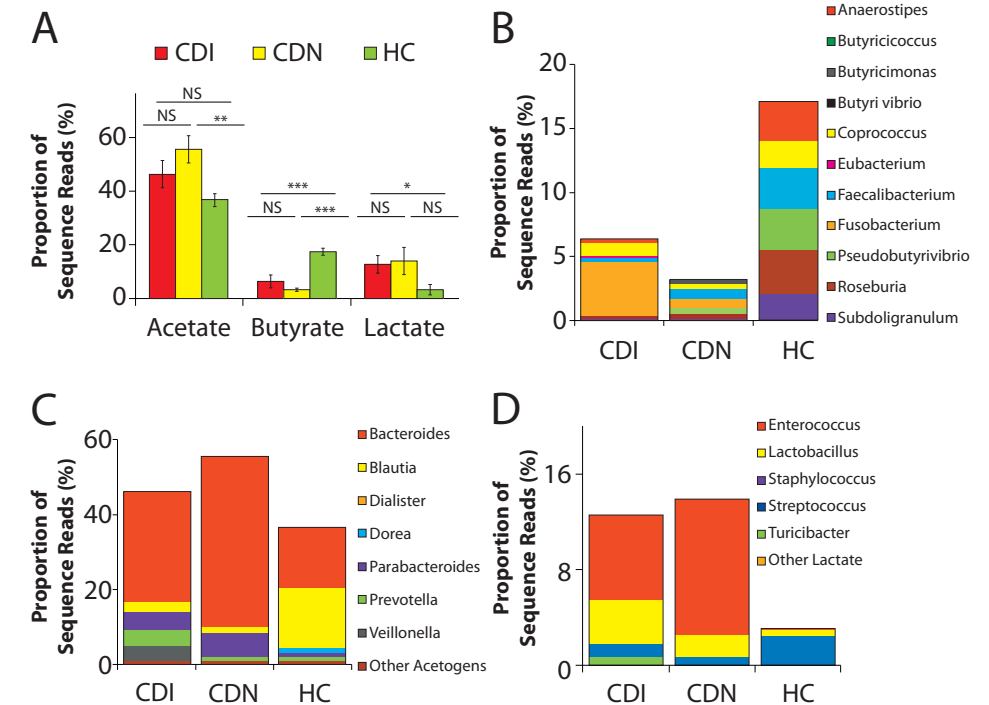
Масляная кислота, являясь естественным метаболитом, образующимся в процессе метаболизма полисахаридов толстокишечной микрофлорой, усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры.

Роль БПБ в патогенезе ИААД активно изучается в последние годы и благодаря появлению новых молекулярно-генетических методов оценки качественного и количественного состава, было уста-

новлено, что на фоне приема АБТ существенно снижается количество и видовое разнообразие БПБ (*Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*), а не бифидо- и лактобактерий (рис. 2).

## Рисунок 2

**Снижение количества и видового разнообразия бутират-продуцирующей флоры у пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* (CDI), идиопатической антибиотико-ассоциированной диареей (CDN) по сравнению со здоровыми лицами (HC) (Vijay C. Antharam et al. Journal of Clinical Microbiology. September 2013; 51(9))**



Вследствие этого, возникает метаболический эффект в виде стойкого снижения продукции масляной кислоты в кишечнике, что приводит к нарушению всасывания воды из просвета кишки, снижению энергообеспечения эпителия и, как следствие, к нарушению целостности слизистого барьера и возможному повышению кишечной проницаемости. Повреждение муцинозного барьера могут усугублять и сами антибиотики, оказывающие либо прямое токсическое действие на слизистую кишечника (тетрациклин, неомицин), либо

вызывающие существенные изменения физико-химических свойств мукозного слоя толстой кишки (клавулановая кислота, ципрофлоксацин) (рис. 3).

### Рисунок 3

Упрощенная схема патогенеза идиопатической антибиотико-ассоциированной диареи (адаптировано по L. Beaugerie, 2004)



**Патоген-специфическая антибиотико-ассоциированная диарея (ПСААД)**, обусловленная избыточным ростом и повышением экспрессии факторов патогенности конкретными бактериальными агентами, встречается в 10-20%. Чаще всего это *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca*. При каждом из этих состояний патогенез развивающегося преимущественно колита имеет свои особенности и связан с продукцией этими бактериями токсинов. Наиболее изученным возбудителем ПСААД в настоящее время является *Clostridium difficile* (CD). Основными факторами вирулентности инфекции CD служат токсины А (TcdA) и В (TcdB). Воздействие токсинов вызывает повреждение кишечной стенки и воспаление в ней, вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпи-

телиоцитов. Как и при ИААД, при инфекции CD, возникает дисбиоз кишечника, формирующий устойчивое бутират-дефицитное состояние. Причем не только активно протекающая инфекция CD приводит к подавлению кластеров *Clostridium IV* и *XIV a*, включающего бутират-продуцентов, но и длительная персистенция, например, при бессимптомном носительстве этого микроорганизма приводит к сходной перестройке микробиоценоза. Типичным для любого варианта течения инфекции CD является дисбаланс между группой бактерий, обеспечивающих противовоспалительные эффекты, и условно-патогенными микроорганизмами, активирующими провоспалительный ответ в кишечнике. Таким образом, **метаболическим эффектом как ИААД, так дисбиоза кишечника на фоне инфекции CD является снижение продукции бутирата, как ключевой противовоспалительной и энергетической молекулы для эпителия кишечника.**

Основные характеристики различных клинко-патогенетических вариантов ААД представлены в таблице 2.

## Факторы риска развития ААД

Факторы риска развития ААД связаны как непосредственно с принимаемыми антибиотиками и терапевтическим режимом лечения, так и с пациентом, получающим АБТ.

**В амбулаторной практике наибольшее значение имеют следующие факторы развития ИААД:**

- прием АБТ более 3 дней (особенно более 20 дней);
- комбинация 2-х антибиотиков (например, антихеликобактерная терапия);
- смена антибиотика (в случае неэффективности антибиотика первой линии);
- частые (2-3 раза в год) курсы антибиотикотерапии;
- пожилой возраст пациента (>65 лет);
- прием ингибиторов протоновой помпы более 2 месяцев.

**Факторы риска развития ААД, связанной с CD,** могут быть обусловлены состоянием пациента (например, иммунный статус, поли-

Таблица 2

## Отличительные особенности клинко-патогенетических вариантов ААД

Критерии	Идиопатическая ААД	Патоген-специфическая ААД
Частота встречаемости	80-90%	10-20%
Пациенты	Амбулаторные	На стационарном лечении
Этиологический фактор	Не определяется	<i>Clostridium difficile</i> (наиболее часто), <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Антибиотики-триггеры	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, фторхинолоны	Цефалоспорины II и III поколения, карбапенемы
Ведущие патогенетические механизмы	↓ кол-ва и разнообразия БПБ ↓ продукции бутирата в кишечнике Нарушение абсорбции воды и электролитов ↓ энергообеспечения эпителия толстой кишки Нарушение целостности слизистого барьера	↑ кол-ва условно-патогенной «провоспалительной» флоры ↓ кол-ва и разнообразия «противовоспалительной» бутират-продуцирующей флоры Продукция токсинов Повреждение и воспаление слизистой толстой кишки
Клинические симптомы	Вздутие, дискомфорт в животе, диарея ≤ 3 р/сут, без крови и слизи	Диарея > 3 р/сут, кровь и слизь в стуле, боль в животе, гипоальбуминемия, лейкоцитоз

морбидность), возможным инфицированием спорами бактерии (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания), хирургическим вмешательством. Важнейшим принципиальным фактором риска ПСААД является пребывание пациента в стационаре, поскольку именно в период госпитализации наиболее часто происходит инфицирование *CD* фекально-оральным путем, через загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами. Показано, что бессимптомное носительство среди госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 20-30% и 50% соответственно. Каждая последую-

щая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8%. Также помимо пожилого возраста пациента, факторами риска *CD*-ассоциированной ААД являются:

- наличие конкурирующей патологии, в том числе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), ВИЧ, сахарного диабета. В российских рекомендациях по диагностике и лечению ВЗК исследование токсинов А и В *C. difficile* обязательно для пациентов при обострении болезни без очевидных причин, после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре;
- хирургические вмешательства на органах ЖКТ;
- энтеральное питание, в том числе через назогастральный зонд;
- прием иммуносупрессивных (глюкокортикостероиды, такролимус) и противоопухолевых препаратов.

## Клинические проявления ААД

При ИААД симптоматика не имеет специфических особенностей. Как указывалось выше, у пациентов отмечаются симптомы кишечной диспепсии: вздутие, дискомфорт (боль или чувство распирания) в животе, диарея ≤ 3 р/сут. Заболевание, как правило, протекает без повышения температуры тела и лейкоцитов в крови и не сопровождается появлением патологических примесей в кале (крови и лейкоцитов). При эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не выявляются. Как правило, ИААД не приводит к развитию осложнений.

Клиническая картина *CD*-ассоциированной ААД представлена значительным разнообразием – от легкой диареи до осложненного течения со смертельным исходом. Признаки, позволяющие выделить различную степень тяжести клостридиальной инфекции, приведены в таблице 3.



**Таблица 3**  
**Клинические проявления CD-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения**

Течение заболевания	Критерии
Легкое/умеренной тяжести	Диарея (неоформленный стул три или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе
Тяжелое	Водянистая диарея с кровью Гипоальбуминемия <30 г/л в сочетании с одним из следующих симптомов: – лейкоцитоз >15х10 <sup>9</sup> /л – болезненность при пальпации живота
Осложненное	Водянистая диарея с кровью Один из нижеперечисленных симптомов: – гипотензия – лихорадка >38,5 °С – илеус – изменение сознания – лейкоциты >25х10 <sup>9</sup> /л или <2х10 <sup>9</sup> /л – органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.)
Рецидив болезни	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии

## Диагностика

ИААД следует подозревать у пациентов, у которых на фоне антибактериальной терапии (в большинстве случаев 4-10-й день АБТ) или в течение 2 месяцев после ее окончания, возникают симптомы кишечной диспепсии. Важными критериями ИААД являются отсутствие патологических выделений (крови, слизи) в стуле и признаков системного воспаления (лихорадка, лейкоцитоз, С-РБ), амбулаторный режим приема антибиотиков.

Диагностика ААД, обусловленной CD, основана на анализе характерных симптомов (водянистая диарея более 3 раз в сутки, наличие крови в стуле, наличие признаков системного воспаления) и выяв-

лении токсинов CD или токсигенных штаммов бактерии в испражнениях больных. Обнаружение токсинов CD проводят в фекалиях пациентов с диареей, возникшей на фоне приема или через 2 месяца после АБТ, во время госпитализации или после выписки из стационара, перенесших операции на органах ЖКТ. Также важным критерием является «иммунокомпроментированность» пациентов, наличие ВЗК, ВИЧ-инфекции, прием иммуносупрессивных препаратов, химио- и лучевая терапия. В качестве лабораторных методов диагностики CD инфекции наиболее широко применяется иммуноферментный анализ для определения токсинов А/В в кале (чувствительность 75-95%, специфичность 83-98%). В тяжелых случаях, при развитии псевдомембранозного колита, для дифференциальной диагностики с ВЗК, другими инфекционными и паразитарными заболеваниями кишечника, применяется колоноскопия. В случае CD инфекции эндоскопическая картина представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемированной слизистой. При попытках удаления пленок, обнажаемая поверхность кровоточит. Часто наложения описываются как бляшки, имеющие диаметр от нескольких миллиметров до 1-2 см. При прогрессировании процесса наложения сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной. Морфологическое исследование биоптатов слизистой не является обязательным для диагностики CD инфекции и имеет значение в случае дифференциальной диагностики.

## Лечение

Главным принципом лечения ИААД служит отмена антибактериального препарата. При необходимости назначают антидиарейные средства (лоперамид, сорбенты, псиллиум), а также при выраженной диарее средства для коррекции дегидратации. Целесообразно назначение препаратов, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры кишечника (более подробно в разделе «Стратегия предупреждения ААД»).

Для лечения CD-ассоциированной ААД применяют этиотропную терапию – метронидазол и ванкомицин. Фидаксомицин на территории Российской Федерации не зарегистрирован. Обсуждается значение сорбентов и препаратов для коррекции микрофлоры кишечника в ведении таких пациентов.

Пациенты с подозрением на наличие CD инфекции должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтвержденной CD-ассоциированной болезнью.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению CD-ассоциированной болезни, при легком течении CD инфекции, четко связанном с приемом антибиотиков, при отсутствии других случаев заболевания в данном месте и времени возможны только отмена антибиотиков и наблюдение за пациентом на протяжении 48 часов, однако при даже незначительном ухудшении необходимо назначение метронидазола. **При легком и среднетяжелом течении** назначают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней; в том случае если к 5-7-му дню терапии не удастся добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена антибиотика на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней. При непереносимости метронидазола лечение следует начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Беременным и кормящим женщинам при наличии явной клиники CD инфекции также назначают ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки. **При тяжелом течении** пациентам назначают ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в день на срок до 10 дней. Следует также избегать применения препаратов, угнетающих моторику ЖКТ, во избежание осложнений CD-ассоциированной болезни (илеус).

## Стратегия предупреждения ААД

Предупреждение развития ААД является важнейшей клинической задачей любого врача, назначающего АБТ. К сожалению, в реальной практике существует формальное отношение к этой проблеме, часто как врачами, так и пациентами недооцениваются клинические риски и последствия, которые несут нежелательные явления при приеме антибиотиков.

*Во-первых*, это снижение эффективности собственно АБТ. ААД, наряду с частым режимом (3 и более раз в день) дозирования и длительным курсом приема антибиотиков, является ведущей причиной низкой приверженности пациентов к АБТ. Недавно проведенное в России исследование показало, что 50% (каждый второй пациент) пациентов не соблюдают режим приема антибиотиков, как ему предписывает лечащий врач. В других исследованиях продемонстрировано, что низкая приверженность снижает эффективность антибиотиков в 2 раза. В итоге **преждевременная отмена или снижение дозы антибиотика пациентом, вследствие симптомов ААД приводит к неудаче АБТ при наличии чувствительных к назначенным антибиотикам штаммов!!!**

*Во-вторых*, развитие антибиотикорезистентности. Низкая приверженность антимикробной терапии из-за развития симптомов ААД может иметь следствием селекцию лекарственно-устойчивых возбудителей. Так, например, после неудачи первой линии эрадикационной терапии (ЭТ) резистентность *H. Pylori* (HP) к кларитромицину достигает драматических значений в 57% штаммов. По данным ВОЗ отмечается неуклонный рост количества антибиотико-резистентных штаммов во всем мире. Устойчивость развивается даже к антибиотикам последнего поколения – даптомицину и линезолиду. По прогнозу британского исследования Review on Antimicrobial Resistance к 2050 г. смертность от инфекций, вследствие антибиотикорезистентности, может составить 10 млн. человек в год (больше, чем от онкозаболеваний и диабета вместе взятых).

*В-третьих*, это увеличение затрат на здравоохранение. Персистенция или рецидив инфекции, более тяжелое течение заболевания, возникновение осложнений требуют назначения дорогостоящих антибиотиков резерва, дополнительных затрат на госпитализацию и реабилитацию, приводят к потере трудоспособности.

Именно, поэтому, врач любой специальности, назначая АБТ должен придерживаться превентивной стратегии в отношении ААД, в группах наибольшего риска, осуществляя фактически управление факторами риска у конкретного пациента. Анализ современных рекомендаций по применению антимикробных препаратов в практике различных специалистов свидетельствует, что именно продленные

**Таблица 4**  
**Клинические ситуации и факторы в амбулаторной практике, связанные с максимальным риском развития ААД**

	Клиническая ситуация, требующая назначения антибиотиков*	Факторы риска антибиотикоассоциированных дисбиоза и диареи**
ГАСТРО	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Комбинация 2 антибиотиков + Длительный курс – 14 дней
ЛОР	Инфекции верхних дыхательных путей: • обострение хронического синусита • острый тонзиллит • рецидивирующий А-стрептококковый тонзилит	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс – 10-14 дней
ПУЛЬМО	Инфекции нижних дыхательных путей: • обострение ХОБЛ	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс – 10-14 дней
УРОЛОГИЯ	Инфекции мочевыводящих путей: • неосложненный пиелонефрит (не требующий госпитализации) • обострение хронического простатита	Длительный курс 10-14 дней  Длительный курс 2-6 недель
ДЕРМАТОЛОГИЯ	Инфекции кожи: • угревая сыпь: среднетяж. и тяжелые акне (в частности, угловато-кистозные) • рожа • инфицированная диабетическая стопа	Длительный курс 6-8 недель  Длительный курс 10-14 дней
ГИНЕКОЛОГИЯ	Воспалительные заболевания органов малого таза (нетяжелые, допускающие терапию в амбулаторных условиях)	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс 10-14 дней + Комбинация антибиотиков

\* Выбор антибактериального препарата и длительность курса терапии согласно российским практическим рекомендациям: стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М., 2014.

\*\* Факторы риска развития ААД согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению дисбиоза / Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Мишушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2015; 117 (5):13-50).

курсы АБТ рекомендованы при антихеликобактерной терапии, лечении инфекций мочевыводящих путей, инфекциях кожи и др. В рекомендации включены и комбинированные препараты (амоксициллин с клавулановой кислотой) и комбинированная терапия (аминопенициллин + макролид, например). Безусловно, в такой ситуации оценка факторов риска развития ААД – залог успеха и безопасности лечения.

Клинические ситуации и факторы риска, связанные с высокой вероятностью возникновения ААД представлены в таблице 4.

Согласно недавно вышедшим российским рекомендациям – «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи», 2018 – экологические нежелательные реакции (ААД и инфекция СD), требуют наряду с другими лекарственными нежелательными эффектами обязательного контроля и профилактики.

Стратегия предупреждения ААД предусматривает одновременное применение с АБТ препаратов или нутрицевтических продуктов, влияющих на качественный и количественный состав микробиоты кишечника.

Следует отметить, что за последнее десятилетие наши знания о микробиоте человека претерпели значительные изменения. Существенно изменились методы оценки микробиоты толстой кишки. Благодаря применению новых точных методов, молекулярно-генетического анализа и анализа последовательного клонирования 16S рибосомальной РНК для идентификации мукозальной (обитающей на слизистой толстой кишки) и фекальной (обитающей в просвете кишечной трубки) флоры было показано, что микробиота человека включает более 10 000 видов микроорганизмов, из них только 24% было изучено ранее, а остальные не поддавались культуральным (микробиологическим) методам исследования, и, соответственно, не были изучены.

Современные представления о микробиоте сформулированы в таблице 5.

В связи с этим в последние годы расширился класс, применяемых для воздействия на микробиоту продуктов, помимо известных

про- и пребиотиков, появились метабиотики (препараты на основе КЦЖК), а также препараты, содержащие конкретные метаболиты кишечной микрофлоры (препараты масляной кислоты) (рис. 4).

**Таблица 5**

**Современные представления о микрофлоре толстой кишки**

- Микробиота включает более 10 000 видов
- Микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно отличается (индивидуален как отпечатки пальцев)
- Более 90% кишечных бактерий – представители 2 крупных микробных сообществ – Bacteroidetes и Firmicutes, при этом представители Lactobacillus и Bifidobacterium составляют весьма небольшую часть микробной популяции
- 30% пула кишечной микробиоты составляют бутират-продуцирующие бактерии (эубактерии, Roseburia cecicola, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Coprococcus и др. непатогенные анаэробы)
- Около 20% всех генов микробиома кодируют белки, связанные с синтезом бутирата
- Полостная и пристеночная микрофлора – две взаимосвязанные, но не идентичные популяции и могут отличаться при патологических состояниях

**Рисунок 4**

**Эволюция препаратов, воздействующих на кишечную микробиоту**



**Пробиотики**

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма

через оптимизацию его микробиологического статуса. Большинство пробиотиков – это бактерии, представляющие нормальную микрофлору человека и продуцирующие молочную кислоту (бифидобактерии и лактобактерии). Из других микроорганизмов нужно отметить дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*, которые используются в производстве пива и вина. При этом в современных пробиотических препаратах содержится довольно ограниченный набор микроорганизмов и их штаммов, что связано со сложностью культивирования пробиотических бактерий in vitro. Основные микроорганизмы-пробиотики представлены в таблице 6.

**Таблица 6**

**Основные микроорганизмы, используемые в качестве пробиотиков**

Штаммы Lactobacillus	Штаммы Bifidobacterium	Различные другие микроорганизмы
L. acidophilus	B. adolescentis	Bacillus cereus*
L. casei	B. bifidum	Bacillus subtilis*
L. brevis	B. breve	Enterococcus faecium**
L. crispatus	B. infantis	Escherichia coli Nissle
L. delbrueckii, подтип bulgaricus	B. lactis	Saccharomyces boulardii
L. fermentum	B. longum	Saccharomyces cerevisiae
L. gasseri	B. thermophilum	Streptococcus thermophilus
L. johnsonii		Clostridium butyricum***
L. lactis		
L. paracasei		
L. plantarum		
L. reuteri		
L. rhamnosus		
L. salivarius		

\* Пробиотическая активность точно не установлена

\*\* Остается открытым вопрос о безопасности из-за потенциальной патогенности E. faecium и резистентности энтерококков к ванкомицину

\*\*\* Clostridium butyricum MIYAIRI 588 – бутират-синтезирующий анаэробный микроорганизм, типичный представитель нормальной кишечной флоры, одобрен в Японии и Китае, не зарегистрирован в России

Положительные эффекты пробиотиков реализуются тремя основными путями: усилением барьерной функции организма за счет взаимодействия пробиотиков с эпителиальными клетками и клетками иммунной системы, находящимися в ЖКТ; влиянием на микробиоту кишечника; модуляцией иммунного ответа. Стоит отметить, что данные эффекты были исследованы в основном на животных моделях и *in vitro* и требуют подтверждения в спланированных клинических исследованиях.

При назначении пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых выживаемость. Около 90% пробиотических штаммов гибнет под воздействием агрессивной кислой среды желудка, панкреатических ферментов и желчных кислот в тонкой кишке. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков. Еще одним фактором, снижающим выживаемость, является собственно АБТ, которая воздействует подавляюще и на пробиотические штаммы. Заявляемое, некоторыми производителями, наличие в препаратах антибиотикорезистентных пробиотических штаммов может противоречить требованиям лекарственной безопасности. Необходимо помнить, что у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями пробиотические штаммы лактобацилл могут вызвать бактериемию.

Важно отметить, что пробиотические штаммы, несмотря на многочисленные благоприятные эффекты, не эквивалентны собственной индигенной микрофлоре и не способны размножаться в кишечнике. Одной из причин этого может быть бионесовместимость с резидентными бактериями хозяина. Пробиотические штаммы обнаруживаются в кале только во время их приема и лишь в течение 3-7 дней после его окончания.

Важным вопросом является безопасность пробиотических штаммов. Считается, что в целом, пробиотики безопасны, о чем свидетельствовали данные систематического обзора 2011 г. Однако, недавний метаанализ 2018 г., 384 исследований, посвященный безопасности применения пробиотиков, показал, что сообщения о безопасности в исследованиях, в которых оцениваются пробиотики, часто отсутствуют или недостаточны, в связи с чем невозможно сделать общий вывод о том, что эти вмешательства безопасны. Также еще в одном

исследовании, было показано, что у добровольцев, получавших 11 штаммов пробиотических бактерий вместе с антибиотиками, менялась генетическая активность микробиоты с повышением риска аллергии и воспалительных расстройств. Поэтому, с учетом появляющихся новых данных, требуются дополнительные исследования по изучению безопасности пробиотиков, для исключения их возможных негативных эффектов.

Эффективность пробиотиков в профилактике и лечении ААД продемонстрирована в серии клинических исследований и метаанализов. На сегодняшний день в отношении предупреждения симптомов ААД пробиотики показали противоречивые результаты. Несколько метаанализов и систематических обзоров, показывают благотворный эффект пробиотиков в отношении профилактики ААД (RR 0,58; 95% CI 0,50-0,68), (NNT=11; 95% CI 6-13). Однако, авторы последнего на данный обзор 2018 г указывают, что надежность полученных ими результатов значительно ослаблена большой статистической неоднородностью включенных исследований ( $I^2=54\%$ ), неоднородными группами пациентов, разной длительностью приема антибиотиков, разнородностью исследуемых штаммов бактерий и пробиотических продуктов (капсулы, кисломолочные продукты) и разными конечными критериями оценки эффективности. Интересно, что недавние крупные исследования с однородными группами пациентов и применением пробиотических препаратов с однородными штаммами и лекарственными формами показали отсутствие эффекта пробиотиков в отношении профилактики ААД. Так в мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, проведенном Британским Национальным Институтом Здоровья, с включением больных в возрасте 65 лет и старше, получавших перорально или парентерально один и более антибиотиков, 1493 пациента получали пробиотик с содержанием микроорганизмов *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* общим количеством  $\times 10^{10}$  один раз в день в течение 21 дня, или (1488 пациентов) идентичное по виду плацебо. В качестве результата рассматривалось наличие ААД в течение 8 недель и CD инфекции в течение 12 недель от начала исследования. После завершения исследования, ААД (включая CD инфекцию) отмечена у 159 (10,8%) участников в группе с приемом пробиотика

и у 153 (10,4%) в группе плацебо (ОР 1,04, 95% CI 0,84-1,28;  $p=0,71$ ). При этом CD инфекция составила небольшую часть ААД и выявлена у 12 человек (0,8%) первой группы и 17% (1,2%) второй группы (ОР 0,71; 95% CI 0,34-1,47;  $p=0,35$ ). У 578 участников (19,7%) возникло одно или более осложнение заболевания, при этом частота данного события в обеих группах была абсолютно одинакова и не связана с участием в исследовании. Эти данные показали отсутствие доказательств эффективности применения мультиштаммов *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* в высоких дозах для предотвращения ААД и CD инфекции. Исследователи пришли к заключению, что причины этого лежат в сложности патофизиологии возникновения такой диареи. В другом крупном исследовании (2017 г.), проведенном в педиатрической практике, профилактический прием *Lactobacillus plantarum* 299V, не оказывал существенного влияния на проявления ААД и связанные с ней абдоминальные симптомы (боль, рвота, метеоризм и растяжение) по сравнению с плацебо.

***Saccharomyces boulardii*** – дрожжеподобные грибки, обладающие антимикробным действием в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. После приема внутрь *S. boulardii* проходят через ЖКТ в неизменном виде, не колонизируют кишечник и полностью выводятся из организма в течение 2-5 дней после прекращения приема. *S. boulardii* обладают естественной устойчивостью к антибиотикам, воздействию соляной кислоты, желчи и панкреатических ферментов, а также антиоксидантным действием в отношении бактериальных цитотоксинов и энтеротоксинов, повышают ферментативную активность кишечника. Таким образом, *S. boulardii* являются пробиотиком с антибактериальной активностью (по сути природным антибиотиком), его эффективность доказана при инфекционной диарее, в связи с чем *S. boulardii* включены в рекомендации Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) по лечению детей с острым гастроэнтеритом в качестве дополнения к регидратации.

Эффективность *S. boulardii* для профилактики ААД изучена в 4-х метаанализах, которые продемонстрировали статистически достоверное снижение риска развития ААД с 17,2% до 6,7%, особенно, у госпитализированных пациентов с высоким риском развития ПСААД, а именно CD-ассоциированной диареей. Однако, у пациентов с ИААД, по данным 2-х крупных многоцентровых рандомизированных исследований, проведенных в Италии и 15 больницах Германии, эффективность *S. boulardii* статистически не отличалась от плацебо, что было подтверждено в систематическом обзоре 2017 Goldenberg J.Z. Как указывалось выше, в патогенезе ИААД ключевую роль играет снижение БПБ и синтеза масляной кислоты при отсутствии конкретного этиологического агента (микроорганизма), на которого бы могли воздействовать *S. boulardii*. Поэтому, ***S. boulardii* следует применять у пациентов с риском развития ПСААД, в первую очередь, CD-ассоциированной (пациенты, получающие АБТ в стационаре, с наличием иммунодефицита), а не для предотвращения ИААД.**

*S. boulardii* противопоказаны при непереносимости лактозы (лактазной недостаточности) и фруктозы.

***Clostridium butyricum*** является представителем нормальной микрофлоры кишечника, строгий анаэроб, продуцирующий масляную кислоту (бутират).

Первый штамм *C. butyricum* MIYAIRI был выделен из фекалий доктором Мияири в Японии в 1933 году, а 588-й штамм MIYAIRI, выделен из образца почвы в Нагано в 1963 году. Препараты на основе *C. butyricum* MIYAIRI 588 имеют долгую историю безопасного применения в азиатской популяции, особенно в Японии, начиная с 1963 г., включая данные об использовании *C. butyricum* MIYAIRI 588 у тяжелобольных с ослабленным иммунитетом и госпитализированных пациентов, от младенцев до пожилых, а также беременных, одобрен Министерством здравоохранения и социального обеспечения Японии в 1970 г. для клинического применения. Не зарегистрирован в РФ.

Позитивные эффекты *C. butyricum* связаны со снижением внутрикишечного pH, усилением синтеза муцина, восстановлением сли-

зистого слоя кишки и противовоспалительным действием, что реализуется через синтез масляной кислоты, дефицит которой, как указывалось выше, играет важную роль в патогенезе ААД. Кроме того, *C. butyricum* синтезирует дефенсины/бактериоцины, подавляющие рост и размножение *Clostridium difficile*.

Эффективность *C. butyricum* была подтверждена в нескольких исследованиях, как у пациентов, получающих антибиотики амбулаторно для предупреждения ИААД, так и для профилактики CD-инфекции у стационарных больных. Так в недавнем исследовании 2019 г., была продемонстрирована эффективность *C. butyricum* MIYAIRI в предотвращении CD-инфекции, у пожилых пациентов, получавших АБТ, после операций по поводу перелома бедра (OR 0,074, 95% CI: 0,010-0,565;  $p=0,002$ ). *C. butyricum* MIYAIRI используется в японских госпиталях для профилактики CD-инфекции.

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время в отношении эффективности пробиотиков для предотвращения ААД получены противоречивые данные. Необходимы дополнительные исследования в однородных группах пациентов с применением конкретных пробиотических штаммов и четкими критериями оценки эффективности, как это было показано, например, в отношении *E. coli Nissle 1917* и *VSL#3* при язвенном колите и паучите. Дальнейшее изучение патогенеза ААД и роль в нем специфичных штаммов бактерий, а также новые биотехнологические методы культивирования микроорганизмов, открывают перспективы для появления новых пробиотиков с доказанной эффективностью в предупреждении ААД. Одним из перспективных направлений является разработка пробиотиков, содержащих бактерии, продуцирующие масляную кислоту, учитывая ее позитивные эффекты в отношении кишечного гомеостаза и роли в патогенезе ААД.

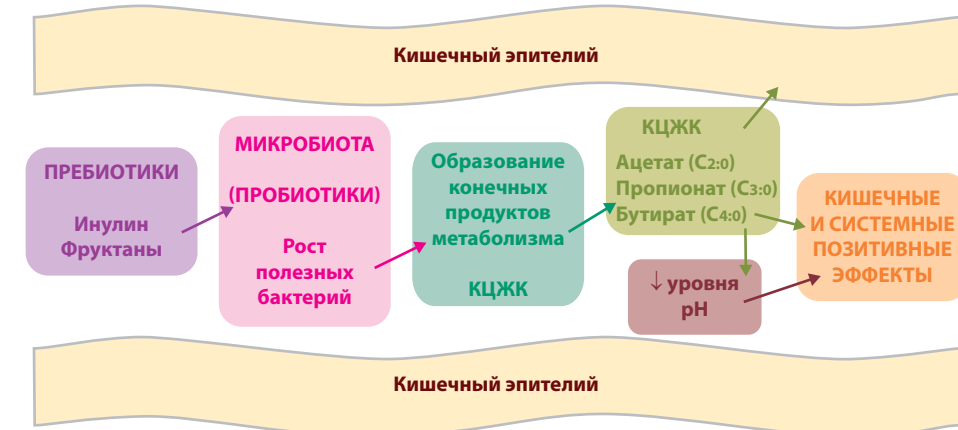
### Пребиотики

*Пребиотиками* называют частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза.

Механизм действия пребиотиков связан в первую очередь с селективной стимуляцией роста бактерий (лактоулоза – преимущественно бифидобактерии; инулин – эубактерии, пептококки, фузобактерии, клостридии (бутират-продуцирующие бактерии), бифидо-лактобактерии) и продукцией ими КЦЖК (рис. 5).

### Рисунок 5

#### Предполагаемый механизм действия пребиотиков (Huazano-García and López, 2013)



Позитивные эффекты пребиотиков реализуются на уровне кишечной микробиоты, локальных эффектов в отношении кишечных функций и системных метаболических эффектов (рис. 6).

Применение пребиотиков для профилактики ААД обосновано селективной стимуляцией индигенной микрофлоры, снижением внутрипросветного pH и образованием КЦЖК. Однако, доказательная база по применению пребиотиков для предупреждения ААД в настоящее время отсутствует.

### Метабиотики

*Метабиотики* – синтезированные препараты на основе метаболитов кишечной микрофлоры. На сегодняшний день рассматриваются как одно из перспективных направлений для коррекции кишечной микробиоты. По-видимому, позитивные эффекты метабиотиков связаны со снижением pH в кишечнике и созданием благоприятных условий для роста нормальной и подавления активности патогенной микрофлоры. В отличие от пробиотиков,

Рисунок 6

## Позитивные эффекты пребиотиков (Scantlebury T., 2004)



метабиотики устойчивы к действию антибиотиков и пищеварительных ферментов.

Состав метаболитов, входящих в состав некоторых метабиотиков, представлен в таблице 7.

Как видно из представленных в таблице 7 данных, в состав вышеуказанных метабиотиков не входит масляная кислота, которая играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике, а ее дефицит возникает при ААД. Также следует учитывать, что кишечные метаболиты при приеме внутрь всасываются в верхних отделах ЖКТ, не достигая толстой кишки, поэтому принципиально важным является наличие специальных лекарственных форм с доставкой метаболитов в толстую кишку.

### Препараты масляной кислоты

Основными метаболитами кишечной микробиоты, которые образуются в результате расщепления в толстой кишке собственными

Таблица 7

## Состав метабиотиков, зарегистрированных в РФ

	Метаболитный состав	Дополнительные компоненты
Хилак Форте	Муравьиная кислота – 0,003% Уксусная кислота – около 0,03% Молочная кислота	Витамины группы В, фосфорная кислота, комплекс аминокислот
Бактистатин	Биологически активные метаболиты бесклеточной культуральной жидкости бактерий <i>B.subtilis</i> штамм 3: лизоцим, каталазы, бактериоцины, ферменты, аминокислоты, полипептиды, жирные кислоты и др.	Витамин Е, цеолит
Актофлор С	Молочная кислота Муравьиная кислота	Янтарная кислота, L-лизина гидрохлорид, L-глутаминовая кислота, L-валин, L-метионин, L-аланин, L-лейцин, глицин, L-аспарагиновая кислота

анаэробными бактериями растительных волокон, являются КЦЖК – уксусная, пропионовая и масляная кислоты и их соли – ацетат, пропионат и бутират. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70-140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отделах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается до 20-70 ммоль/л.

Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии (также продуцируют молочную кислоту), а масляную – полезные представители других видов: зубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

Масляная кислота усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность сли-



зистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (табл. 8).

**Таблица 8**

**Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения**

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Снижение БПБ, и соответственно, концентрации масляной кислоты в толстом кишечнике наблюдается при многих заболеваниях (СРК, ВЗК, диарея на фоне приема антибиотиков, новообразования толстой кишки) и часто сопровождается воспалительными, атрофическими процессами и нарушением целостности слизистой оболочки, дисрегуляцией водно-электролитного баланса и/или нарушением моторики кишечника и его функций. Поэтому восстановление достаточного количества масляной кислоты в толстой кишке рассматри-

вается как эффективный способ профилактики и элемент комплексной терапии заболеваний кишечника.

Масляная кислота при употреблении внутрь быстро разлагается и всасывается в желудке. Местное применение препарата в форме клизм также ограничено невозможностью доставить вещество в более проксимальные отделы толстой кишки, а также специфическим неприятным запахом.

Наиболее современным с точки зрения доставки в толстую кишку масляной кислоты и зарегистрированным на российском рынке препаратом является Закофальк. Таблетка Закофалька содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли), готового естественного бактериального метаболита, и 250 мг инулина, природного пищевого волокна, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота.

В таблетках Закофальк используется специально разработанная современная технология доставки – полимерная мультиматриксная система NMX, которая позволяет доставить масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избежав ее потерь в вышележащих отделах ЖКТ. Благодаря системе пролонгированного высвобождения, масляная кислота постепенно распределяется по всей длине толстой кишки, вплоть до дистальных отделов, где отмечается наибольший дефицит этого метаболита.

Закофальк NMX применяется у взрослых по 2-4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1-2 в день. Кроме того, пролонгированное действие препарата позволяет принимать всю дозу Закофалька 1-2 раза в сутки, а не многократно, что повышает приверженность пациентов к лечению.

С учетом вышеуказанных механизмов развития ИААД применение Закофалька в качестве базового средства в стратегии ее предупреждения представляется наиболее логичным и рациональным подходом.

Восполняя дефицит масляной кислоты в толстой кишке, Закофальк нормализует абсорбцию воды и электролитов из просвета кишки, восстанавливает энергообеспечение эпителия и тем самым предотвращает повреждение слизистого барьера, стимулирует рост всей здоровой популяции микробиоты, в том числе и бактерий, синтезирующих масляную кислоту, и снижает количество бактерий, обладающих провоспалительной активностью (рис. 7).

### Рисунок 7

#### Эффекты Закофалька при ИААД (Захаренко С.М., 2017)



В настоящее время активно изучаются возможные эффекты масляной кислоты в отношении инфекции *C. difficile*. Точкой приложения эффектов бутирата являются колоноциты, но именно колоноциты являются мишенью и для токсинов *C. difficile*. Ликвидация дефицита бутирата является одной из целей терапии идиопатической ААД и тем более инфекции *C. difficile*. Было показано, что применение *Faecalibacterium prausnitzii* (одной из ключевых БПБ) и бутирата в экспериментальной модели колонизации кишечника мышей токсигенными *C. difficile* приводит к быстрому (к 3-му дню) снижению численности *C. difficile* в кишечнике, сохраняет работоспособность переносчиков ионов в эпителии, защищает

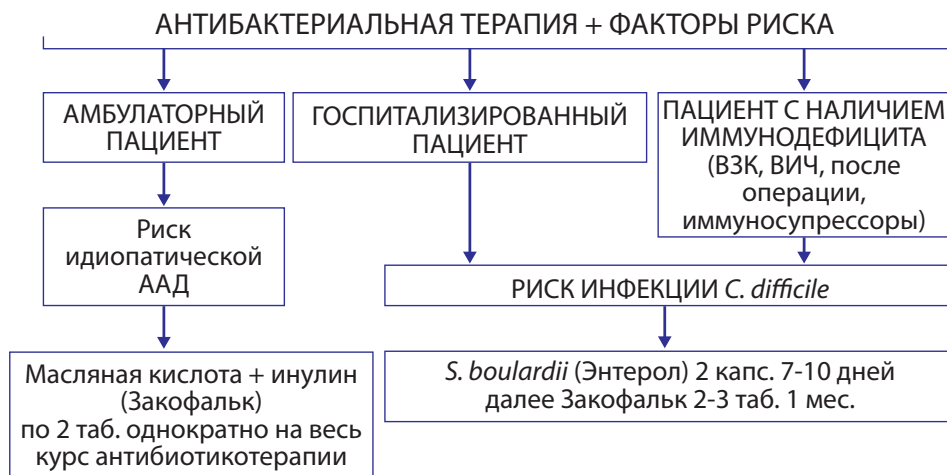
от разрушения плотные межклеточные контакты и обеспечивает адекватный эффективный защитный ответ, обусловленный естественными иммунологическими механизмами. Однако, клинические исследования, подтверждающие эти данные, на сегодняшний день не проведены.

Эффективность комбинации масляной кислоты и инулина для предотвращения симптомов ИААД, повышения приверженности и эффективности антибиотикотерапии была продемонстрирована в ряде зарубежных и отечественных исследований (их результаты представлены в следующих главах пособия). Полученные в ходе исследований данные были обобщены и проанализированы, что позволило предложить **следующую схему применения Закофалька NMX в стратегии предотвращения ИААД: 2 таблетки в сутки однократно 14 дней с первого дня приема антибиотиков**, при более продолжительных курсах АБТ, прием Закофалька продолжается до завершения приема антибиотиков. Данные рекомендации нашли отражение в документах Российского национального общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов (НОГР) в 2015 г.

Суммируя вышеуказанные данные современных исследований, предложена стратегия предупреждения ААД в зависимости от клинической ситуации и риска развития ИААД или ПСААД. При назначении АБТ амбулаторному пациенту и наличии у него факторов риска ИААД, следует назначить комбинацию масляной кислоты и инулина (Закофальк) 2 таблетки на весь курс приема антибиотиков. При назначении АБТ пациентам в стационаре или наличии иммунодефицитного состояния (ВЗК, ВИЧ-инфекция, после операции на органах брюшной полости, получающих иммуносупрессивную и противоопухолевую терапию) повышается риск ПСААД (наиболее часто CD-инфекция), следует назначить *S. boulardii* (Энтерол) 2 капсулы 7-10 дней (согласно инструкции к препарату), а далее Закофальк 2-3 таблетки 1-3 месяца (рис. 8).

## Рисунок 8

### Выбор стратегии предупреждения ААД в зависимости от клинической ситуации



## Антибиотико-ассоциированная диарея в практике гастроэнтеролога

Инфекция *Helicobacter pylori* (HP) является одной из наиболее частых причин назначения АБТ в практике гастроэнтеролога. Согласно современным рекомендациям ЭТ включает в себя ингибитор протонной помпы в сочетании с несколькими антибактериальными препаратами. По современным критериям эффективности, предложенным David Y. Graham и соавт., эрадикацию следует оценивать как отличную при эффективности  $\geq 95\%$ , хорошую  $\geq 90\%$ , приемлемую –  $85-89\%$ , неприемлемую  $< 85\%$ . Однако, результаты лечения стандартными схемами антихеликобактерной терапии оставляют желать лучшего. Так, по данным опубликованного в 2018 г. отчета эффективность эрадикационной терапии HP в России составляет в среднем  $74,3\%$ .

Одной из основных причин снижения эффективности антихеликобактерной терапии является низкая приверженность пациентов назначенному лечению. В исследовании Wermeille J с соавт. было показано существенно более высокая эффективность ( $69,9\%$ )

трехкомпонентной эрадикационной схемы у пациентов с высокой приверженностью (приняли более  $85\%$  рекомендованных доз), по сравнению с «неприверженными» (приняли менее  $85\%$  рекомендованных доз), у которых этот показатель был лишь  $33\%$ . Помимо снижения эффективности лечения, низкая приверженность антимикробной терапии может иметь следствием селекцию лекарственно-устойчивых возбудителей. После неудачи терапии первой линии резистентность HP к кларитромицину достигает драматических значений в  $57\%$  штаммов. Поэтому, согласно российским и европейским рекомендациям, повышение приверженности пациентов лечению рассматривают как важнейший фактор увеличения эффективности ЭТ инфекции HP и предотвращения антибиотикорезистентности.

Одной из ведущих причин снижения приверженности ЭТ являются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые приводят к досрочному прекращению приема препаратов у  $3-10\%$  при 7-дневной и у каждого 4 пациента ( $25\%$ ) при 14-дневной схеме эрадикации. Пациенты, принимающие ЭТ амбулаторно, более склонны к самостоятельной отмене или пропуску препаратов из-за побочных эффектов, чем находящиеся в стационаре. ЭТ чревата высоким риском развития симптомов ААД, связанным с обязательной комбинацией 2 антибиотиков, применяемых длительным курсом (14 дней) и наличием возможных сопутствующих функциональных и органических заболеваний ЖКТ. По данным зарубежных авторов частота побочных эффектов при использовании различных схем ЭТ весьма вариабельна и достигает  $41-67\%$ . Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими на фоне ЭТ, являются вздутие, абдоминальный дискомфорт, диарея различной степени выраженности без патологических примесей, тошнота, изменение вкуса («металлический вкус») или горечь во рту на фоне приема кларитромицина, наиболее выраженная у пациентов с функциональными билиарными расстройствами. Развитие инфекции *C. difficile* (псевдомембранозный колит) на фоне ЭТ отмечается крайне редко (описаны 3 случая у пожилых пациентов с иммунодефицитом).

Согласно современным рекомендациям одной из мер, позволяющей повысить эффективность ЭТ, является применение средств, снижающих частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ. Наибо-

лее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *S. Boulardii*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium lactis* и *bifidum*, а также *C. butyricum*. В большинстве систематических обзоров и метаанализов сообщается об эффективности применения пробиотиков в сочетании с ЭТ в отношении снижения частоты возникновения нежелательных явлений, наблюдающихся при ее проведении. Однако, несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, количество используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют. В консенсусе Маастрихт IV указано, что «результаты метаанализов исследований, в которых применялись препараты лактобактерий, недостаточно убедительны, поскольку в этих исследованиях использовались разные виды и штаммы бактерий. В дальнейшем требуются дополнительные исследования, чтобы определить конкретные штаммы, дозу и схему применения препарата». В следующем пересмотре рекомендаций, Маастрихт V также отмечено, что «остаются нерешенными вопросы эффективности отдельных пробиотических штаммов, дозировка и длительность адъювантной пробиотической терапии, региональные различия и влияние образа жизни (например, диета, алкоголь или табакокурение)». Очевидна необходимость дальнейшего поиска наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов и оптимальной длительности проводимого лечения, оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии с помощью современных молекулярно-генетических методов ее верификации. Таким образом, полученные данные не позволяют сделать однозначные выводы в отношении эффективности пробиотиков в качестве адъювантной терапии при эрадикации *HP*.

Эффективность *S. boulardii* в качестве дополнения к ЭТ изучена в 3-х метаанализах, которые продемонстрировали снижение частоты общих побочных эффектов (ОР = 0,47, ДИ 95%: 0,36-0,61; доказательства низкого качества), а также некоторых желудочно-кишечных побочных эффектов, а именно диареи (ОР = 0,33, 95% ДИ: 0,23-0,47; низкое качество доказательства) и запоров (ОР = 0,37, 95% ДИ: 0,23-0,57; доказательства среднего качества). При этом в отношении других симптомов – тошноты, вздутия, боли/дискомфорта в животе,

рвоты, изменения вкуса, сухости во рту и др. – применение *S. boulardii* по сравнению с контрольной группой не имело статистических различий. В систематическом обзоре 2017 г. показана эффективность *S. boulardii* в предотвращении ААД у пациентов и риском развития инфекции *C. Difficile*, однако, в отношении ИААД были получены противоречивые данные, что возможно связано с тем, что в патогенезе ИААД ключевую роль играет снижение БПБ и синтеза масляной кислоты при отсутствии конкретного этиологического агента (микроорганизма), на которого бы могли воздействовать *S. boulardii*. Также остается нерешенным вопрос дозы *S. boulardii* (в исследованиях суточные дозы варьировали от 300 до 1000 мг) и длительности приема. Поэтому, в последние рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, разработанные Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией в 2018 г., *S. boulardii* не вошли.

По нашему мнению, наиболее оправданным является применение *S. boulardii* в схемах ЭТ у пациентов с риском развития ПСААД, в первую очередь, CD-ассоциированной (пациенты, получающие ЭТ в стационаре, с наличием ВЗК и других иммунодефицитных состояний), а не у амбулаторных больных с риском ИААД.

Как указывалось выше, одним из ключевых механизмов развития ИААД является снижение количества бактерий, образующих масляную кислоту, и как следствие снижение продукции бутирата, приводящие к появлению характерных для ИААД симптомов. По данным зарубежных и отечественных исследований, у пациентов с наличием инфекции *HP* изначально снижено количество БПБ. На фоне ЭТ их количество существенно снижается уже на 2-4 сутки от начала лечения. Согласно проведенным исследованиям, добавление БПБ (*C. butyricum*) в схему эрадикации *HP* существенно снижало частоту развития нежелательных явлений и повышало ее эффективность.

Другим подходом для восполнения дефицита масляной кислоты является применение готовых естественных метаболитов микрофлоры, которые доставляются напрямую в толстую кишку в эффективно заданной дозе, что реализуется в препарате Закофальк. Применение Закофалька с целью улучшения переносимости ЭТ, повышения приверженности и ее эффективности показана в ряде зарубежных и отечественных исследований. Так, в эксперименталь-

ной работе Yonezawa H., 2012, было показано, что бутират может оказывать бактерицидное действие против *HP*. Исследования *in vitro* с использованием бутирата, а также супернатантов от бактерий, продуцирующих бутират, продемонстрировали, что масляная кислота ингибировала рост и оказывала деструктивное воздействие на клетки *HP*. По данным Корочанской Н.В. и соавт, клинический эффект комбинации масляной кислоты и инулина, назначавшейся с первого дня ЭТ выражался в существенном снижении частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ, улучшении переносимости и повышении приверженности пациентов к лечению. При этом эффективность собственно ЭТ повышалась на 20%.

Мы провели собственное мультицентровое исследование (16 ЛПУ из 10 городов РФ), с целью оценить эффективность включения препарата Закофальк в схему стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин). В исследование было включено 349 пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *HP*-инфекцией. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная группа (173 пациента) получала стандартную тройную терапию в комбинации с однократным приемом 2 табл./сут Закофалька; контрольная группа (176 пациентов) принимала только стандартную тройную терапию, курс ЭТ и Закофалька составил 14 дней. Оценивалась частота нежелательных явлений ЭТ, приверженность к лечению (шкала Мориски-Грин, метод подсчета оставшихся таблеток) и эффективность ЭТ с помощью комбинации 2 методов (дыхательный уреазный тест + определение антигена *HP* в кале), согласно российским рекомендациям.

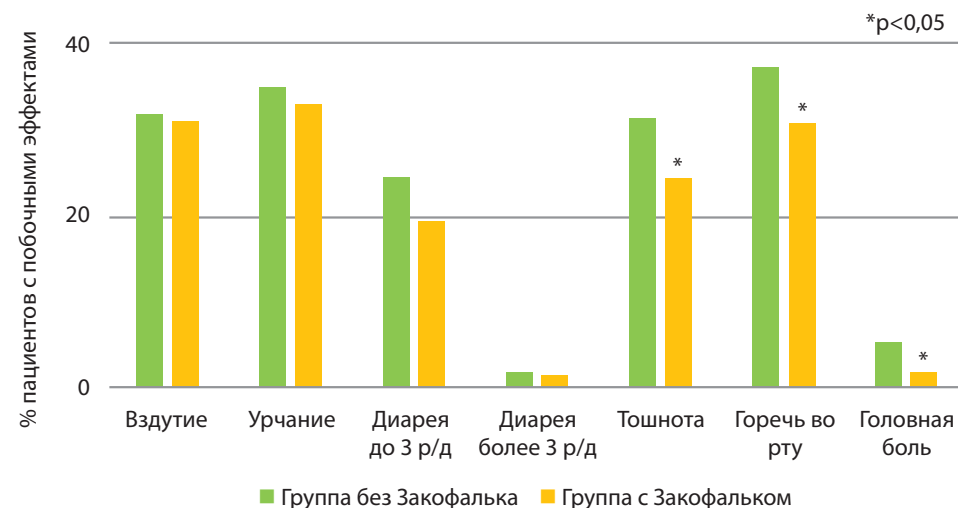
Оценка безопасности и переносимости лечения проводилась путем анализа частоты нежелательных явлений, фиксируемых через 1 и 2 недели применения эрадикационных схем (рис. 9).

Из представленных данных видно, что добавление Закофалька достоверно снижало к концу 1 недели лечения частоту тошноты и горечи во рту. К концу 2 недели отмечалось существенное достоверное снижение частоты симптомов ИААД, связанных с дефицитом бутирата – вздутия, урчания, диареи, а также тошноты и горечи во рту в группе с Закофальком по сравнению с контрольной группой. Горечь во рту довольно частый симптом, возникающий на фоне при-

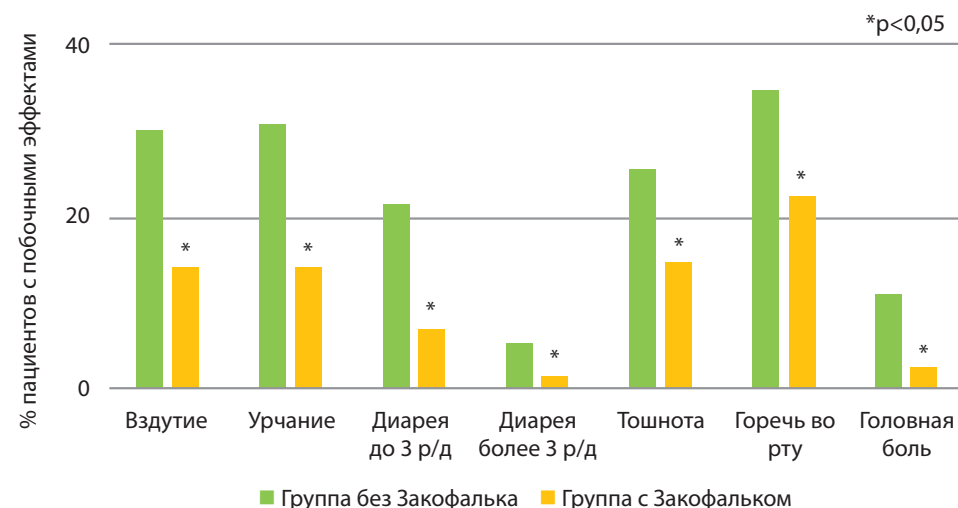
## Рисунок 9

### Частота нежелательных явлений в исследуемых группах через 7 и 14 дней эрадикации

Оценка переносимости эрадикационной терапии *H.pylori* на 1 неделе лечения



Оценка переносимости эрадикационной терапии *H.pylori* на 2 неделе лечения



ема кларитромицина у пациентов с функциональными билиарными расстройствами, и существенно снижающий переносимость ЭТ. Эффект Закофалька по-видимому, реализуется путем бутират-зависимой стимуляции выработки колоноцитами глюкагоно-подобного

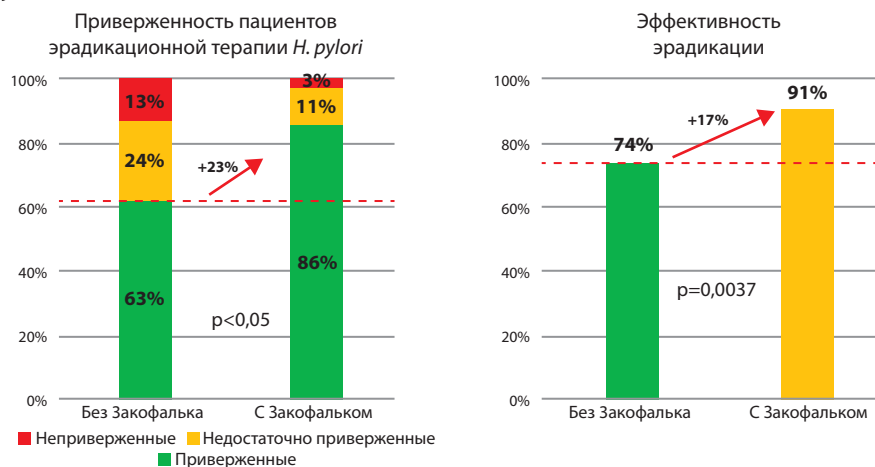
пептида-1 (GLP-1), который в свою очередь способствует расслаблению сфинктера Одди и снижению давления в двенадцатиперстной кишке, нормализуя функцию билиарной системы.

Анализируя приверженность пациентов ЭТ установлен существенно более высокий % приверженных в группе получавших Закофальк по сравнению с контрольной группой (86% и 63% соответственно) (рис. 10). Основная причина некомплаентности – возникновение побочных реакций терапии. Досрочное прекращение лечения (ранее 15-го дня), как один из важных показателей приверженности терапии, было зафиксировано у 4 пациентов основной группы и 15 пациентов контрольной (вследствие постоянной горечи во рту, выраженного вздутия и дискомфорта в животе и диареи более 3 раз в сутки).

Показатель успешной эрадикации в группе с Закофальком составил 91% (рис. 10), что было достоверно существенно выше, чем в группе контроля (74%). Согласно современным критериям успешности эрадикации, показатель менее 80% считается неприемлемым, в то время как достигнутый при совместном применении стандартной эрадикационной тройной терапии в комбинации с Закофальком уровень эрадикации более 90% позволяет рассматривать данную схему как эффективную для лечения НР-инфекции.

### Рисунок 10

#### Приверженность пациентов и эффективность ЭТ в исследуемых группах



Таким образом, оптимизация ЭТ препаратами, устраняющими дефицит масляной кислоты (Закофальк) и предотвращающими развитие симптомов ИААД, способствует повышению приверженности и ее эффективности, что позволяет рассматривать данную схему как эффективную и рациональную для лечения НР-инфекции у амбулаторных пациентов.

## Антибиотико-ассоциированная диарея в практике дерматолога

В практике дерматолога одной из наиболее частых клинических ситуаций, требующей назначения системной АБТ, является угревая болезнь (акне). Системные антибактериальные препараты – тетрациклин 1,0 г в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель или доксициклин 100-200 мг в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель – являются препаратами второй и третьей линии (табл. 9).

Зачастую для достижения желаемых клинических результатов пациенты длительное время вынуждены принимать антибактериальные препараты, что приводит к повышению риска развития нежелательных явлений. Важно отметить, что выраженность побочных эффектов АБТ значительно ниже, чем при применении системных ретиноидов. Так, среди значимых побочных эффектов рассматривается не только развитие резистентности *P. asnes* к антибиотику, но и развитие ИААД, кишечной диспепсии, нарушение микробиоценоза кишечника. Подобные проявления снижают приверженность пациентов к лечению, что приводит к досрочному ее прекращению у 23% больных, не завершая полный курс терапии угревой болезни. Это в свою очередь является одной из причин развития антибиотикорезистентности и снижает эффективность лечения акне.

**Одной из разработанных схем повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне является применение Закофалька в дозе 3 таблетки в сутки с первого дня приема антибиотиков, на протяжении всего курса лечения (8 недель).** Такая схема способствует предупреждению развития нежелательных явлений антибактериальной системной терапии и повышает ее переносимость, и позволяет существенно повысить приверженность

Таблица 9

**Международные рекомендации по лечению акне (рекомендации Международного союза по лечению угрей)**

Показатель	Комедональные акне	Папулопустулезные акне легкой и средней степени тяжести	Папулопустулезные акне тяжелой степени, единичные узлы	Потенциальная область применения
Препараты первой линии	–	Адапален + *БПО/БПО + топический клиндамицин	Изотретиноин	Изотретиноин
Препараты второй линии	Топические ретиноиды	Азелоиновая кислота/БПО/топические ретиноиды/системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + азелоиновая кислота/системные антибиотики + адапален + БПО	Системные антибиотики + азелоиновая кислота
Препараты третьей линии	Азелоиновая кислота/БПО	Голубой свет/цинк внутрь Топический эритромицин + третиноин/системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + азелоиновая кислота/системные антибиотики + адапален + БПО/системные антибиотики + БПО	Системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + адапален + БПО	
Альтернатива для женщин			*КОК с антиандрогенным эффектом + топическая терапия/КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики	КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики

Примечание. \* БПО – бензоила пероксид; КОК – комбинированный оральная контрацептив.

пациентов с акне к АБТ, что приводит к достижению более значимого клинического эффекта без ухудшения качества жизни пациентов как во время лечения, так и после него (рис. 11).

Рисунок 11

**Эффекты включения Закофалька в схему антибактериальной системной терапии акне (Леденцова С.С., 2018)**


## Антибиотико-ассоциированная диарея в практике гинеколога

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – одни из наиболее распространенных инфекций в гинекологической практике. Инфекции органов малого таза, несомненно, следует относить к социально значимым заболеваниям, поскольку указанная патология приводит к серьезным негативным последствиям для репродуктивного здоровья, обуславливая развитие синдрома хронических тазовых болей (24%), невынашивания беременности (45%), бесплодия (40%)

и эктопической беременности (3%). Лечение и реабилитация пациенток с подобными осложнениями требуют продолжительного лечения, которое, к сожалению, не всегда приводит к положительному результату. Для восстановления репродуктивной функции зачастую требуются вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракорпоральное оплодотворение, стоимость которых может в несколько раз превышать стоимость лечения первичного эпизода ВЗОМТ. Эффективная антимикробная терапия важна не только в аспекте лечения собственно ВЗОМТ и предотвращения их осложнений, но и с точки зрения адекватной диагностики рака шейки матки, заболеваемость которым неуклонно растет. Цервикальный воспалительный процесс серьезно изменяет эпителиальный слой и существенно затрудняет трактовку кольпоскопических картин. В таких условиях скрининг на фоне цервицита нецелесообразен, полученные результаты окажутся недостоверными и диагностически малополезными.

В основе лечебных мероприятий ВЗОМТ прежде всего лежит рациональная эмпирическая АБТ. Эмпирическая антимикробная терапия ВЗОМТ должна быть агрессивной и предусматривать применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, эффективных также в отношении *N. gonorrhoeae* и *S. trachomatis*, даже в условиях отрицательных результатов исследования материала из цервикального канала. **В таблице 10 представлены Российские рекомендации по лечению ВЗОМТ в амбулаторных условиях. Общая продолжительность курса лечения ВЗОМТ, согласно современным рекомендациям, должна составлять 14 дней, независимо от вида антимикробной терапии (парентеральная, ступенчатая или пероральная).**

Важный фактор эффективности антимикробной терапии ВЗОМТ – приверженность пациентов приему препаратов в соответствии с предписанием врача. Исследование, проведенное в России, показало, что каждая 2-я пациентка не соблюдает режим приема АБТ, предписанный врачом. Низкая приверженность к сложным схемам терапии, состоящей из нескольких антибиотиков, может приводить к досрочному прерыванию терапии после купирования основных проявлений заболевания, что ведет к неполной эрадикации возбудителей и, соответственно, к обострениям в дальнейшем или формированию осложнений ВЗОМТ – бесплодию, эктопической беременности и хронической тазовой боли.

**Таблица 10**

**Схемы антибиотикотерапии ВЗОМТ в амбулаторных условиях, адаптированные для применения в РФ**

Моксифлоксацин + Цефиксим 400 мг 1 раз внутрь или цефтриаксон 0,5 г внутримышечно 1 раз (при подозрении на гонококковую инфекцию)
Амоксициллин/клавуланат + Азитромицин 1 г в 1-й и 8-й день или доксициклин
Азитромицин 1 г в 1 й и 8 й день или доксициклин + Метронидазол или клиндамицин + Цефиксим 400 мг 1 раз внутрь или цефтриаксон 0,5 г внутримышечно 1 раз (при подозрении на гонококковую инфекцию)
Офлоксацин или левофлоксацин + Метронидазол + Цефиксим 400 мг 1 раз внутрь или цефтриаксон 0,5 г внутримышечно 1 раз (при подозрении на гонококковую инфекцию)

Низкая приверженность АБТ у пациенток со ВЗОМТ может быть связана с появлением нежелательных явлений, чаще – со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): частота ИААД достигает 37%. АБТ ВЗОМТ чревата высоким риском развития симптомов ААД, связанным с приемом амоксициллина/клавуланата (частота ААД – 10-25%) и обязательной комбинацией 2 антибиотиков – амоксициллин/клавуланат + азитромицин или доксициклин, применяемых длительным курсом (14 дней).

Оптимизация АБТ ВЗОМТ препаратами, устраняющими дефицит масляной кислоты (Закофальк) и предотвращающими развитие ААД, способствует повышению приверженности пациенток со ВЗОМТ АБТ, ее эффективности и безопасности. Применение Закофалька в повышении переносимости, приверженности и эффективности АБТ ВЗОМТ была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях.

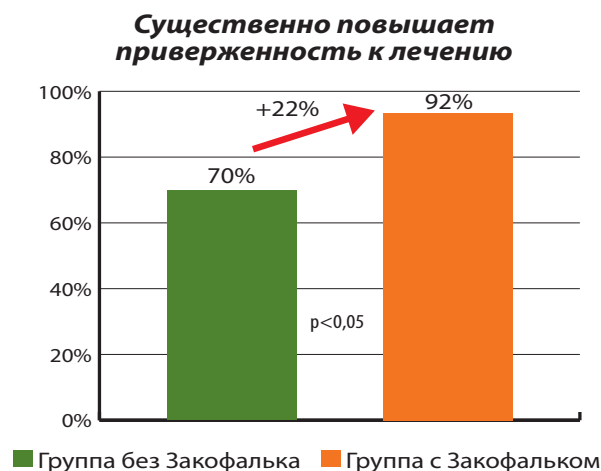


Добавление Закофалька к курсу АБТ позволяет добиться полной эрадикации возбудителей ВЗОМТ у 96% пациенток, за счет лучшей приверженности и существенно меньшей частоты симптомов ААД (рис. 12). Недавние рандомизированные исследования 2019 г. (Сарвилина И.В. и соавт., Воронцова А.В. и соавт.) продемонстрировали, что добавление Закофалька к АБТ ВЗОМТ позволяет:

- снизить риск нежелательных явлений в 7,4 раза;
- существенно повысить приверженность к лечению;
- добиться повышения эффективности как клинического (купирование воспалительных изменений в более быстрые сроки в среднем на 2,5 дня), так и микробиологического излечения (существенно выше частота полной элиминации возбудителей ВЗОМТ).

## Рисунок 12

### Эффекты включения Закофалька в схему антибактериальной терапии ВЗОМТ



## Литература

1. Alda J. Leonel and Jacqueline I. Alvarez-Leite. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012, 15:474-479.
2. Allen Stephen J, Kathie Wareham, Duolao Wang, Caroline Bradley, Hayley Hutchings, Wyn Harris, Anjan Dhar, Helga Brown, Alwyn Foden, Michael B Gravenor, Dietrich Mack. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *The Lancet*, Volume 382, Issue 9900, Pages 1249-1257, 12 October 2013.
3. Bafeta A., Koh M., Riveros C., Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review // *Ann Intern Med*. 2018 Aug 21;169(4):240-247.
4. Beaugerie Laurent. Antibiotic-associated diarrhea. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Vol. 18, No. 2, pp. 337-352, 2004.
5. Blaabjerg Sara, Daniel Maribo Artzi and Rune Aabenhus. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* 2017, 6, 21; doi:10.3390/antibiotics6040021.
6. Boltin D, Ben-Zvi H, Perets TT, Kamenetsky Z, Samra Z, Dickman R, Niv Y. Trends in secondary antibiotic resistance of Helicobacter pylori from 2007 to 2014: has the tide turned? *J Clin Microbiol*, 2015 53:522-527.
7. Chen Luyi, Wenli Xua, Allen Lee, Jiamin He, Bixia Huang, Wenfang Zheng, Tingting Su, Sanchuan Lai, Yanqin Long, Hua Chu, Yujia Chen, Lan Wang, KanWang, Jianmin Si, Shujie Chen. The impact of Helicobacter pylori infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial// *EBioMedicine* 35 (2018) 87-96.
8. Clausen M.R., Bonnen H., Tvede M., Mortensen P.B. Colonic Fermentation to Short-Chain Fatty Acids Is Decreased in Antibiotic-Associated Diarrhea// *Gastroenterology* 1991; 101:1497-1504.
9. Douglas J. Morrison & Tom Preston (2016) Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism, *Gut Microbes*, 7:3, 189-200.
10. Ehrhardt S., Nan Guo, R. Hinz, S. Schoppen, J. May, M. Reiser, M. Ph. Schroeder, S. Schmiedel, M. Keuchel, E.C. Reisinger, A. Langeheinecke, A. de Weerth, M. Schuchmann, T. Schaberg, S. Ligges, M. Eveslage, R.M. Hagen, G.D. Burchard and A.W. Lohse; for the SacBo Study Group. Saccharomyces boulardii to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial// *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 3, Issue 1, Winter 2016.
11. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD003840.
12. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095.

13. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 177-186.
14. Hamer H.M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 27, 104-119, 2008.
15. Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J.N., Suttrop M.J., Johnsen B., Shanman R., Slusser W., Fu N. et al. Safety of Probiotics Used to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease; Evidence Report/Technology Assessment No. 200; Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2011.
16. Huazano, Alicia & López, Mercedes G.. (2013). Metabolism of short chain fatty acids in colon and faeces of mice after a supplementation of diets with agave fructans. *Lipid metabolism*. 8. 163-182. 10.5772/51248.
17. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 9. – P. 47-50.
18. Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol* 2008; 52:156-61.
19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:6-30.
20. Nagamine T., Matsumoto Y., Nakamura M. Combination probiotics may prevent *Clostridium difficile* infection among elderly patients undergoing an orthopedic surgery// *Bioscience of Microbiota, Food and Health* Vol. 38 (1), 31-33, 2019.
21. Nista E. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-*H. pylori* therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006.
22. Olek A., Woynarowski M., Ahrén IL., Kierkuś J., Socha P., Larsson N., Önnig G. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children-Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study// *J Pediatr*. 2017 Jul; 186:82-86.
23. Patil S. & Sarvesh Sawant & Karlheinz Hauff & Gabriele Hampp. Validated Postbiotic Screening Confirms Presence of Physiologically-Active Metabolites, Such as Short-Chain Fatty Acids, Amino Acids and Vitamins in Hylak® Forte // *Probiotics and Antimicrobial Proteins* Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018.
24. Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* // *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. – 9th ed. – Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 50.
25. Plavnik R, Nevmerzhiitskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018; 23(S1):24.
26. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:922-31.

27. Rondanelli, M., Faliva, M.A., Perna, S., Giacosa, A., Peroni, G., and Castellazzi, A.M. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes* 2017, 8, 521-543.
28. Scantlebury T., Glenn R. Gibson. Prebiotics // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Volume 18, Issue 2, April 2004, Pages 287-298.
29. Seema Alam, Mudasir Mushtaq. Antibiotic Associated Diarrhea in Children. *Indian Pediatrics*. 2009; 46:491-496.
30. Seki, H.; Shiohara, M.; Matsumura, T.; Miyagawa, N.; Tanaka, M.; Komiyama, A.; Kurata, S. (February 2003). "Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI". *Pediatrics International*. 45 (1): 86-90.
31. Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7520-4.
32. Suez Jotham, Niv Zmora, Gili Zilberman-Schapira, Uria Mor, Mally Dori-Bachash, Stavros Bashiardes, Maya Zur, Dana Regev-Lehavi, Rotem Ben-Zeev Brik, Sara Federici, Max Horn, Yotam Cohen, Andreas E. Moor, David Zeevi, Tal Korem, Eran Kotler, Alon Harmelin, Shalev Itzkovitz, Nitsan Maharshak, Oren Shibolet, Meirav Pevsner-Fischer, Hagit Shapiro, Itai Sharon, Zamir Halpern, Eran Segal, Eran Elinav. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT // 2018, *Cell* 174, 1406-1423.
33. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al. on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // *JPGN* 2014; 58 (4): 531-9.
34. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41:1237-1245.
35. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32:1069-1079.
36. Takahashi M, Taguchi H, Yamaguchi H, Osaki T, Kamiya S. Studies of the effect of *Clostridium butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 2000; 49:635-42.
37. Wermeille J., Cunningham M., Girard L. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? // *Gastroenterol Clin Biol*. 2002; 26 (3): 216-219.
38. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43-50.
39. Woo, TD; Oka, K; Takahashi, M; Hojo, F; Osaki, T; Hanawa, T; Kurata, S; Yonezawa, H; Kamiya, S (November 2011). "Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain". *Journal of Medical Microbiology*. 60 (11): 1617-25.

40. Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2012; 61:582-9.
41. Zhou Ben-Gang, Ling-Xiao Chen, Bo Li, Lin-Yan Wan, Yao-Wei Ai. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis// *Helicobacter*. 2019; 24:e12651.
42. Zmora Niv, Gili Zilberman-Schapira, Jotham Suez, Uria Mor, Mally Dori-Bachash, Stavros Bashiardes, Eran Kotler, Maya Zur, Dana Regev-Lehavi, Rotem Ben-Zeev Brik, Sara Federici, Yotam Cohen, Raquel Linevsky, Daphna Rothschild, Andreas E. Moor, Shani Ben-Moshe, Alon Harmelin, Shalev Itzkovitz, Nitsan Maharshak, Oren Shibolet, Hagit Shapiro, Meirav Pevsner-Fischer, Itai Sharon, Zamir Halpern, Eran Segal, and Eran Elinav. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features// 2018, *Cell* 174, 1388-1405.
43. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике//Терапевтический архив, 2, 2017.
44. Андреева И.В. Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 34-41.
45. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. – М., 2016.
46. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2015; 117 (5):13-50.
47. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г., Рекель С.Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // *Лечащий Врач*. 2013. № 3. С. 92-96.
48. Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения: учеб. пособие. М.: Прима Принт, 2014. 112 с.
49. Воронцова А.В., Звычайный М.А., Зверева К.Г., Чаус Е.Ф., Высоцкая Д.В., Габбасова Р.А., Каранаева Г.Т. Пути повышения переносимости и приверженности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний в амбулаторной практике акушера-гинеколога. *Лечащий врач*, №12, 2019.
50. Доманова Е.В. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акушера-гинеколога. *Лечащий Врач*, №4, 2019.
51. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Попандопуло К.И., Серикова С.Н. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению язв желудка: учебно-методическое пособие. Краснодар, 2017.
52. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Вляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(1):55-70.
53. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(5):56-65.
54. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования//*Лечащий Врач*, №5, 2019.
55. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции*, 2007, № 3, с. 64-69.
56. Леденцова С.С., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. *Лечащий Врач*, №5, 2018.
57. Сарвилина И., Касабова Н., Рыбинская Н. и др. Оценка эффективности, безопасности и приверженности оптимизированному режиму антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // *Врач*. – 2019; 30 (10): 53-59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-11>.
58. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И., Григорьева Т.В., Булыгина Е.А., Маланин С.Ю., Васильев И.Ю., Синягина М.Н., Абдулхаков Р.А., Киясов И.А. Изменения таксономического состава микробиоты кишечника под влиянием эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 159(11): 48-61. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-48-61.
59. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов // *Фарматека*, №5, 2009.
60. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 142 (6): 77-98.
61. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство Престо, 2014-121 с.
62. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // *РМЖ*. 2007. №6. С. 467.

Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И.,  
Туаева Е.М., Саютина Е.В.

# **АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА**

Пособие для врачей

Сдано в набор 10.01.2020.  
Подписано в печать 29.01.2020.  
Формат 60х90. Бумага мелованная, 115 г .  
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная.  
Тираж 10 000 экз. Заказ ДФЗ08.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

