

Практическая гастроэнтерология

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская,
Л.И. Буторова, О.Н. Минушкин

АНТИБИОТИКО- АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Учебно-методическое пособие

Москва
2022

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова,
О.Н. Минушкин

**АНТИБИОТИКО-
АССОЦИИРОВАННЫЕ
ПОРАЖЕНИЯ
КИШЕЧНИКА В ПЕРИОД
ПАНДЕМИИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

Учебно-методическое пособие

Москва
2022

УДК 616.34-06:615.33+616.98:578.834
ББК 54.133+55.142
А 721

Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в период пандемии новой коронавирусной инфекции: учебно-методическое пособие / Т.Б.Топчий, М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова, О.Н. Минушкин; Центральная государственная медицинская академия ФГБУ ДПО Управления делами Президента РФ. – М.: ЦГМА, 2022. – 84 с.: ил.

В настоящем учебно-методическом пособии освещены современные данные об антибиотико-ассоциированных и других поражениях кишечника, возникающих в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, 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:

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. 19 А.

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. 19 А.

Буторова Людмила Ивановна, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени И.М. Кирова», кандидат медицинских наук. Эл. адрес: ludmilabutorova@mail.ru

Минушкин Олег Николаевич, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, профессор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор. Эл. адрес: oleg.minushkin@bk.ru

Рецензенты:

Зверков Игорь Владимирович профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Лоранская Ирина Дмитриевна заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

УДК 616.34-06:615.33+616.98:578.834
ББК 54.133+55.142

ISBN 978-5-6046700-7-1

© Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Минушкин О.Н., 2022 г.

Оглавление

| | |
|--|----|
| Предисловие..... | 4 |
| Список сокращений..... | 5 |
| Антибактериальная терапия в период пандемии новой коронавирусной инфекции | 6 |
| Определение антибиотико-ассоциированной диареи..... | 9 |
| Клинико-патогенетические варианты антибиотико-ассоциированной диареи..... | 10 |
| Факторы риска антибиотико-ассоциированной диареи..... | 16 |
| Клинические проявления антибиотико-ассоциированной диареи..... | 18 |
| Диагностика | 19 |
| Лечение..... | 22 |
| Стратегия предупреждения антибиотико-ассоциированной диареи..... | 24 |
| Пробиотики..... | 29 |
| Пребиотики | 36 |
| Метабиотики | 37 |
| Препараты масляной кислоты | 38 |
| Антибиотико-ассоциированная диарея в практике гастроэнтеролога..... | 45 |
| Антибиотико-ассоциированная диарея в практике дерматолога | 54 |
| Антибиотико-ассоциированная диарея в практике гинеколога..... | 56 |
| Постковидные поражения кишечника | 60 |
| Тестовые и ситуационные задания..... | 72 |
| Литература | 77 |

Предисловие

Каждый врач, применяющий в своей практике антибактериальную терапию, может столкнуться с проблемой побочных эффектов антибиотиков, возникающих со стороны желудочно-кишечного тракта (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. В эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции катастрофический рост применения антибактериальных препаратов, назначение которых зачастую носит необоснованный и нерациональный характер, приводит к серьезному увеличению числа пациентов как с легкими, так и тяжелыми формами антибиотико-ассоциированных поражений кишечника. Антибактериальная терапия у пациентов с COVID-19 вносит свой вклад и в развитие постковидных поражений кишечника.

На сегодняшний день опубликованы российские и американские клинические рекомендации по диагностике и лечению *Clostridioides 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 в 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** – *Clostridioides difficile*
НР – *Helicobacter pylori*
ААД – антибиотико-ассоциированная диарея
АБТ – антибактериальная терапия
АПФ2 – ангиотензин-превращающий фермент 2
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
СРК – синдром раздраженного кишечника
ЭТ – эрадикационная терапия

Антибактериальная терапия в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Антибактериальные препараты являются одними из наиболее назначаемых лекарственных средств во всем мире как в амбулаторной практике, так и в стационаре и применяются врачами различных специальностей. Согласно данным Центра динамики, экономики и политики заболеваний (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) в Российской Федерации за период с 2000 по 2015 год частота применения антибактериальных препаратов значительно выросла: с 4095 DDD (defined daily dose – установленная суточная доза) на 1 тысячу человек в сутки до 6069 DDD на 1 тысячу человек в сутки (рис. 1).

Рисунок 1.

Динамика назначения антибактериальных препаратов в Российской Федерации (2000-2015 гг.)



* DDD (defined daily dose – установленная суточная доза) на 1 тыс. человек

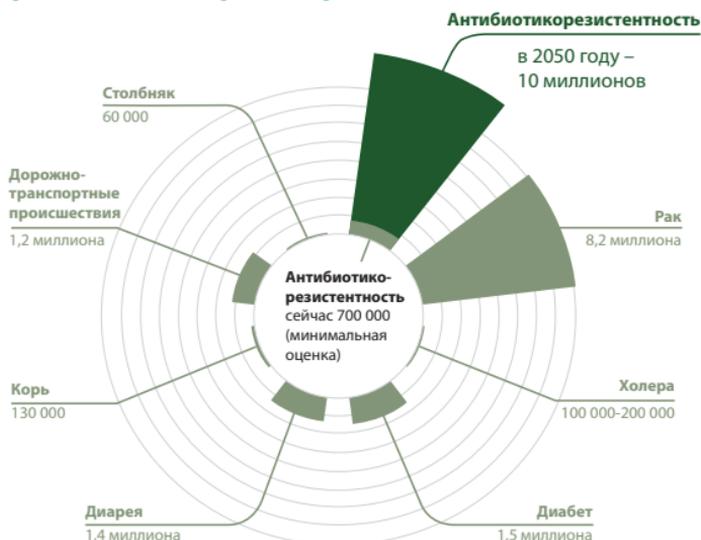
В настоящее время, в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляется, что данный показатель существенно вырос, что уже отмечается в ряде стран.

По данным за 2019 год Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США ежегодно регистрируются 2,8 миллиона устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий, с более чем 35 000 смертельных

исходов. В 2016 году был опубликован неутешительный прогноз британского исследования Review on Antimicrobial Resistance, согласно которому смертность вследствие антибиотикорезистентности составит 10 миллионов человек в год (больше, чем от онкологических заболеваний и диабета вместе взятых), а расходы на здравоохранение потребуют около 100 триллионов долларов США (рис. 2).

Рисунок 2.

Ведущие причины смертности в мире по данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2015 г.



С учетом катастрофического роста применения антибиотиков в период пандемии COVID-19, данный прогноз еще более ухудшится. Поэтому каждому врачу требуется рациональное и ответственное отношение к назначению антимикробной терапии.

С первых месяцев развития пандемии новой коронавирусной инфекции внимание исследователей было обращено на чрезмерно активное и нерациональное применение антибиотиков у пациентов, находившихся как на стационарном, так и амбулаторном лечении. Анализ причин этой ситуации, опубликованный в 2020 году, показал, что основными факторами оказались недостаток информации о болезни на начальных этапах эпидемии, сложности

с диагностикой, недостатки контроля за назначением антибиотиков, особенно на амбулаторном этапе. Еще одна группа факторов, повлиявших на частоту назначения антибиотиков, была связана с увеличением числа медицинских организаций, оказывавших медицинскую помощь этой категории больных, – в том числе перепрофилирование отделений и клиник, которые не имели достаточного опыта такой работы ранее, существенное увеличение числа телемедицинских консультаций, имеющих свои нюансы и ограничения, а также неоправданно широкое освещение средствами массовой информации непроверенных сведений о возможной эффективности самых разных, в том числе антибактериальных, препаратов.

Анализ назначения антимикробной терапии в общеврачебной практике в период пандемии инфекции COVID-19 показал, что в связи с введенными ограничениями, в 2 раза уменьшилось число очных визитов пациентов на прием к врачу, но при этом количество консультаций по телефону увеличилось в 2,7 раза. На этом фоне, несмотря на снижение абсолютного числа назначений на 20,8%, количество рецептов на антибиотики оказалось на 6,7% больше ожидаемого.

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. Бактериальные инфекции не часто осложняют течение COVID-19. Так, в мета-анализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной ко-инфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5% (95% ДИ: 0,4-6,7%); вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов (95% ДИ: 9,6-18,9%); в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9% (95% ДИ: 4,3-9,5%); бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (8,1%; 95% ДИ: 2,3-13,8%).

Поэтому подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом

течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии (АБТ). АБТ назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%) [Временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)].

К сожалению, несмотря на существенный вклад АБТ в борьбу с инфекционными заболеваниями, применение антибиотиков может быть ассоциировано как с краткосрочными, так и долгосрочными неблагоприятными последствиями для здоровья человека. Клиническими проявлениями побочных явлений АБТ со стороны ЖКТ являются диарея и вздутие живота, а также развитие инфекции *Clostridiodes difficile*.

Определение антибиотико-ассоциированной диареи

Под антибиотико-ассоциированной диареей (ААД) понимают 2 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся 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 антибиотико-ассоциированной диареи

Говоря об ААД, с практической точки зрения важно проводить различие между ее *идиопатическим* вариантом и *патоген-специфической* диареей, обусловленной конкретными бактериальными агентами (*Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*) (рис. 3).

Рисунок 3.

Клинико-патогенетические варианты антибиотико-ассоциированной диареи



Данные две формы ААД значительно отличаются не только патогенетическими механизмами, но и факторами риска развития, клиническими проявлениями, лечебными и профилактическими подходами, и прогнозом.

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 (≤ 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 ЖКТ. Одним из ключевых механизмов развития ИААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту – бутират-продуцирующих бактерий (БПБ).

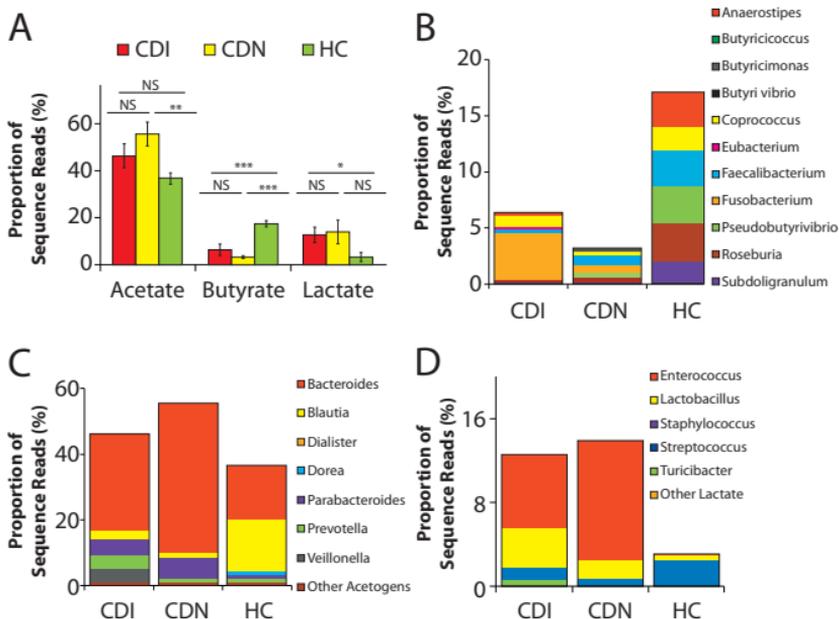
Масляная кислота, являясь естественным метаболитом, образующимся в процессе метаболизма полисахаридов толстокишечной микрофлорой, усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции 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 установлено, что на фоне приема АБТ существенно снижается количество и видовое разнообразие БПБ (*Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*), а не бифидо – и лактобактерий (рис.4).

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 воз-

Рисунок 4.

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) (по данным Vijay C. Antharam et al. Journal of Clinical Microbiology. September 2013; 51(9))



можному повышению кишечной проницаемости. Повреждение муцинозного барьера могут усугублять и сами антибиотики, оказывающие либо прямое токсическое действие на слизистую кишечника (тетрацилин, неомицин), либо вызывающие существенные изменения физико-химических свойств мукозного слоя толстой кишки (клавулановая кислота, кларитромицин, ципрофлоксацин) (рис.5).

Патоген-специфическая антибиотико-ассоциированная диарея (ПСААД), обусловленная избыточным ростом и повышением экспрессии факторов патогенности конкретными бактериальными агентами, встречается в 10-20%. Чаще всего это *Clostridiodes difficile*, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca*. При каждом из этих состояний патогенез развивающегося преимущественно колита имеет свои особенности и связан с продукцией

Рисунок 5.

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



этимися бактериями токсинов. Наиболее изученным возбудителем ПСААД в настоящее время является *Clostridiodes difficile* (CD). В 2016 году в таксономической классификации произошли изменения, в результате чего *Clostridium difficile* был отнесен к новому роду бактерий *Clostridiodes* и теперь называется *Clostridiodes difficile*. 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 эпителиоцитов. 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.

Таблица 2.

Отличительные особенности клинко-патогенетических вариантов антибиотико-ассоциированной диареи

| Критерии | Идиопатическая ААД | Патоген-специфическая ААД |
|------------------------------------|--|--|
| Частота встречаемости | 80-90% | 10-20% |
| Пациенты | Амбулаторные | На стационарном лечении |
| Этиологический фактор | Не определяется | <i>Clostridiodes difficile</i> (наиболее часто), <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| Антибиотики-триггеры | Амоксициллин/клавулат, цефиксим, амоксициллин | Цефалоспорины II и III поколения, карбапенемы |
| Ведущие патогенетические механизмы | <ul style="list-style-type: none"> ↓ кол-ва и разнообразия БПБ ↓ продукции бутирата в кишечнике Нарушение абсорбции воды и электролитов ↓ энергообеспечения эпителия толстой кишки Нарушение целостности слизистого барьера | <ul style="list-style-type: none"> ↑ 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 |

Факторы риска антибиотико-ассоциированной диарей

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 трех дней (особенно более 20 дней);
- комбинация двух 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 протонной помпы более 2 месяцев.

Факторы риска развития ААД, связанной с CD, могут быть обусловлены состоянием пациента (например, сниженный иммунный статус, полиморбидность), возможным инфицированием спорами бактерии (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания), хирургическим вмешательством. Важнейшим принципиальным фактором ПСА-АД 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. Носительство *Clostridioides difficile*, определяемое как обнаружение микроорганизма в отсутствие симптомов, довольно распространенное явление, встречающееся у 4-15% здоровых

взрослых. Показано, что бессимптомное носительство среди госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 20-30 и 50% соответственно. Наличие носительства *Clostridioides difficile* до госпитализации в 6 раз повышает риск развития *CD*-инфекции. Каждая последующая 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 *Clostridioides 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.

Дискутабельным остается вопрос о наличии COVID-инфекции, как фактора риска развития *CD*-инфекции. С одной стороны, АБТ у госпитализированных пациентов в сочетании с иммуносупрессией, нарушением кишечного микробиоценоза, приемом противовирусных препаратов и НПВП может увеличить риск возникновения *CD*-инфекции. С другой стороны, усиленные меры противинфекционного контроля в стационарах в период пандемии снижают заболеваемость внутрибольничными инфекциями, в том числе и *CD*-инфекцией. Данные 8 ретроспективных обсервационных исследований показали противоречивые данные в разнице заболеваемости *CD*-инфекцией до

и во время пандемии новой коронавирусной инфекции. Тем не менее, ко-инфекция *Clostridiodes difficile* при COVID-19 может быть ассоциирована с высоким риском осложнений и летальности.

Клинические проявления антибиотико-ассоциированной диареи

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 лейкоцитоза в крови и не сопровождается появлением патологических примесей в кале (крови и лейкоцитов). При эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой

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 $> 15 \times 10^9$ /л – болезненность при пальпации живота |
| Осложненное | Водянистая диарея с кровью Один из нижеперечисленных симптомов: – гипотензия – лихорадка $> 38,5^\circ\text{C}$ – илеус – изменение сознания – лейкоциты $> 25 \times 10^9$ /л или $< 2 \times 10^9$ /л – органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.) |
| Рецидив болезни | Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии |

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 различные степени тяжести клостридиальной инфекции, приведены в таблице 3.

Диагностика

ИААД следует подозревать у пациентов, у которых на фоне антибактериальной терапии (в большинстве случаев 4-10 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 выявлении 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. Для диагностики *CD* используется ряд лабораторных тестов. В большинстве случаев широко применяется иммуноферментный анализ для определения токсинов А/В в кале (чувствительность – 75-95%, специфичность – 83-98%) (табл. 4).

Таблица 4.

Эффективность различных тестов для лабораторной диагностики СД-инфекции

| Тест | Цель исследования | Чувствительность, % | Специфичность, % | Время исследования | Примечание |
|---------------------------------|---|---------------------|------------------|--------------------|--|
| Бактериологический метод | Выделение токсигенной культуры, определение антибиотикограммы | 89-100 | 84-99 | 48-72 часа | Высокая чувствительность и специфичность, можно определять резистентность к антибактериальным препаратам. Трудность культивирования, необходимость использования специального оборудования |
| ЦПД в культуре клеток | Токсин В | 67-100 | 85-100 | 28-48 часов | Рекомендуется использовать в сочетании с культуральным методом. Возможно полуколичественное определение путем титрования проб |
| РН токсина (на культуре клеток) | Токсин В | 67-80 | 85-90 | 28-48 часов | Хорошая чувствительность и специфичность. Целесообразно использовать в сочетании с ЦПД |
| РАЛ | ГДГ | 58-92 | 80-96 | 30 минут | Низкая чувствительность и специфичность. Применяется только для экспресс-диагностики |
| ИФА | ГДГ, токсины А и В | 63-99 | 75-100 | 2-4 часа | Скринговый тест |
| ИХА | ГДГ, токсины А и В | 93 | 75 | 15 минут | Скринговый тест |
| ПЦР | Ген токсина А, В, бинарного | 95-98 | 99 | 2-4 часа | Хорошая чувствительность и специфичность, возможно определение бинарного токсина |

Примечание: ЦПД – цитопатическое действие; РН – реакция нейтрализации; РАЛ – реакция агглютинации латексов; ГДГ – глутаматдегидрогеназа; ИФА – иммуноферментный анализ; ИХА – иммунохроматографический анализ; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Ни один из лабораторных тестов не может быть использован в качестве самостоятельного метода диагностики *CD*-инфекции.

В европейских и американских клинических рекомендациях предлагается комбинация тестов для диагностики *CD*-инфекции. На первом этапе определяют ГДГ *Clostridioides difficile*. Многими авторами считается, что в случае отрицательного результата дальнейшее обследование больного не требуется, при положительном – необходимо проведение тестов, подтверждающих наличие токсинов (ПЦР или ИФА).

В российских клинических рекомендациях, разработанных экспертами Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и Ассоциацией колопроктологов России в 2017 году предложен трехэтапный алгоритм лабораторной диагностики *CD*-инфекции с использованием нескольких методов:

1. Определение ГДГ в просветных фекалиях: серологическим методом – ИХА или ИФА; молекулярно-генетическим методом – ПЦР.
2. Определение токсинов А и В в просветных фекалиях: серологическим методом – ИХА или ИФА; молекулярно-генетическим методом – ПЦР.
3. Выделение токсигенной культуры *Clostridioides difficile* и определение её чувствительности к антибактериальным препаратам – культуральный метод.

В тяжелых случаях, при развитии псевдомембранозного колита, 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* 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. Представленный в рекомендациях американской гастроэнтерологической ассоциации 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. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день. Следует также избегать применения препаратов, угнетающих моторику ЖКТ, во избежание осложнений *CD*-ассоциированной болезни (илеус).

При тяжёлых формах клостридиальной инфекции, согласно российским рекомендациям, рассматривается применение тигециклина. Данный препарат является производным миноциклина и является перспективным препаратом при лечении *CD*-инфекции у пациентов после неэффективной терапии первой линии. Фармакокинетика препарата обуславливает его высокую концентрацию в просвете кишечника, до 59% назначенной дозы поступает в желчь. Начальная доза тигециклина для взрослых составляет 100 мг и вводится в/в капельно в течение 30-60 мин., далее по 50 мг через каждые 12 ч. Продолжительность терапии определяется степенью тяжести инфекции и клинической реакцией больного на лечение и составляет в среднем 5-14 дней. Несмотря на высокую эффективность, **показания для лечения *CD*-инфекции тигециклином должны быть ограничены из-за широкого спектра активности препарата и возможности формиро-**

вания антибиотикорезистентности других микроорганизмов.

При рецидивах CD-инфекции следует использовать ванкомицин в дозировке 500 мг 4 раза в день, в течение 10 дней. Вместе с тем, использование антибактериальных препаратов, не активных против *Clostridiodes difficile* нецелесообразно, и ведёт к ухудшению клинической картины, а также связано с высоким риском развития рецидива CD-инфекции.

Фекальная трансплантация рассматривается на сегодняшний день в качестве перспективного метода лечения CD-инфекции. Американские рекомендации предлагают проведение фекальной трансплантации у пациентов с тяжелыми и фульминантными формами CD-инфекции рефрактерными к АБТ и, в частности, при плохом прогнозе исходов оперативного лечения. Также фекальная трансплантация может быть рассмотрена при повторном и последующем рецидивах CD-инфекции. В случае рецидива после проведения данной процедуры повторно пересадка фекалий проводится через 8 недель.

Стратегия предупреждения антибиотико-ассоциированной диареи

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 соблю-

дает 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 *Helicobacter 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. В России ежегодно регистрируют около 2,3 миллионов внутрибольничных инфекций, большинство из которых вызвано микроорганизмами с множественной резистентностью к антибиотикам. Летальность пациентов вследствие таких инфекций повышается более чем в 5 раз, а болезнь протекает тяжелее: они находятся в стационаре в среднем на восемь дней дольше.

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 антимикроб-

ных препаратов в практике различных специалистов свидетельствует, что именно продленные курсы АБТ рекомендованы при антихеликобактерной терапии, лечении инфекций мочевыводящих путей, инфекциях кожи и др. В рекомендации включены и комбинированные препараты (амоксциллин 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 5.

Согласно недавно вышедшим российским рекомендациям – «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи», 2018 – экологические нежелательные реакции (ААД и *CD*-инфекция), 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 ранее культуральным (микробиологическим) методам исследования, и, соответственно, не были изучены.

Таблица 5.

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

| | Клиническая ситуация, требующая назначения антибиотиков* | Факторы риска антибиотико-ассоциированных 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 |

Примечание: *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., 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).

Современные представления о микробиоте сформулированы в таблице 6.

Таблица 6.

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

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.6).

Рисунок 6.

Эволюция препаратов, воздействующих на кишечную микробиоту

Хронология изучения представлений о микрофлоре кишечника



Создание И.И. Мечниковым первого пробиотика (мечниковская простокваша), содержащего культуру молочнокислых бактерий

1907



Разработка и создание монопробиотиков – Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, *Saccharomyces boulardii*

60-70-е годы



Открытие новых штаммов бифидо- и лактобактерий, бактерий рода *Vacillus*, создание мультиштаммовых пробиотиков и синбиотиков в кишечнорастворимых капсулах

80-90-е годы



Молекулярно-генетический анализ фекальной флоры – более 100 000 видов микроорганизмов, изучение роли метаболитов микрофлоры – КЦЖК в физиологии кишки

2000-2008



Разработка и создание таргетированных систем доставки прицельно в толстую кишку, препаратов на основе КЦЖК

2009

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 микроэкологического 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 7.

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 микроорганизмов. 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. Заявляемые не-

которыми производителями пробиотиков наличие антибиотикорезистентных штаммов, может противоречить требованиям лекарственной безопасности.

Таблица 7.

Основные микроорганизмы, используемые в качестве пробиотиков

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

Примечание: * 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.

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 является 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 года. Однако,

недавний метаанализ 2018 года 384 исследований, посвященный безопасности применения пробиотиков, показал, что сообщения о безопасности пробиотических штаммов часто отсутствуют или недостаточны, в связи с чем невозможно сделать общий вывод о том, что эти вмешательства безопасны. Вера в то, что пробиотики «не могут навредить», была поставлена под сомнение в связи с сообщениями о случаях бактериемии пробиотическими штаммами у пациентов с ослабленным иммунитетом, структурными заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС и др.) или наличием центрального венозного катетера. Недавние исследования микробиома показали, что пробиотики могут на самом деле препятствовать нормальной естественной реколонизации толстой кишки после курсов антибиотиков. 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 мета-анализов 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 обзора 2018 года указывают, что надежность полученных ими результатов значительно ослаблена большой статистической неоднородностью включенных исследований ($I^2=54\%$), неоднородными группами пациентов, разной длительностью приема антибиотиков, разнородностью исследуе-

мых штаммов бактерий и пробиотических продуктов (капсулы, молочно-кислые 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 крупнейшем на сегодняшний день 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 $\times 10^1$ 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*, *Clostridiodes difficile*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliae*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и других. 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 антитоксинным действием в отношении бактериальных цито – и энтеротоксинов, повышают ферментативную активность кишечника. Таким образом, *S. boulardii* являются пробиотиком с антибактериальной активностью (по сути природным антибиотиком), его эффективность имеет высокий уровень доказательности 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, в 2-х крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях, 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, применение ***S. boulardii*, по-видимому, целесообразно только 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 микробиоты 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 слизистого 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/бактериоци-

ны подавляющие рост и размножение *Clostridiodes 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 года, была продемонстрирована эффективность *C. butyricum MIYAIRI* в предотвращении CD-инфекции, у пожилых пациентов, перенесших операцию по поводу перелома бедра (ОР 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. **Американская гастроэнтерологическая ассоциация выступает против применения пробиотиков для первичной профилактики ААД и CD-инфекции, а также профилактики рецидивов CD-инфекции, что указано в соответствующих рекомендациях.** Необходимы дополнительные исследования в однородных группах пациентов с применением конкретных пробиотических штаммов и четкими критериями оценки эффективности (критерии FDA), как это было показано, например, в отношении *E. coli Nissle 1917* и *VSL#3* у пациентов в ремиссии язвенного колита и поучита. Дальнейшее изучение патогенеза ААД и роли 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 роль в патогенезе ААД.

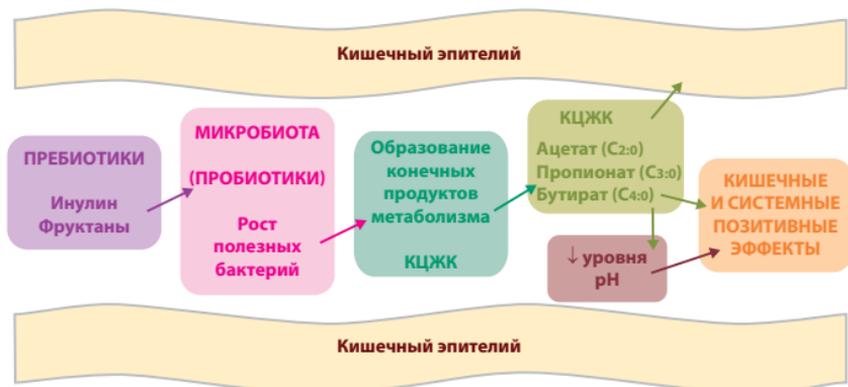
Пребиотики

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 (лактолоза – преимущественно бифидобактерии; инулин – эубактерии, пептококки, фузобактерии, непатогенные клостридии (бутират-продуцирующие бактерии), бифидо-лактобактерии) и продукцией ими КЦЖК (рис. 7).

Рисунок 7.

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



Позитивные эффекты пребиотиков реализуются на уровне кишечной микробиоты, локальных эффектов в отношении кишечных функций и системных метаболических эффектов (рис. 8).

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.

Рисунок 8.

Позитивные эффекты пребиотиков (адаптировано из Scantlebury T., 2004)



Метабиотики

Метабиотики – синтезированные препараты на основе метаболитов кишечной микрофлоры. На сегодняшний день рассматривается как одно из перспективных направлений для коррекции кишечной микробиоты. По-видимому, позитивные эффекты метабиотиков связаны со снижением pH в ЖКТ и созданием благоприятных условий для роста нормальной и подавления активности патогенной микрофлоры. В отличие от пробиотиков, метабиотики устойчивы к действию антибиотиков и пищеварительных ферментов.

Состав метаболитов, входящих в состав некоторых метабиотиков, представлен в таблице 8.

Как видно из представленных в таблице 8 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.

Таблица 8.

Состав метабитиков, 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 |

Препараты масляной кислоты

Основными метаболитами кишечной микрофлоры, которые образуются в результате расщепления растительных волокон собственными анаэробными бактериями в толстой кишке, 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 (нис-

ходящей, 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: эубактерии, 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 слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (табл. 9).

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 рассматривается 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.

Таблица 9.

Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

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

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 **Закофалька** 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, вплоть до сигмовидной и прямой кишок, где отмечается наибольший дефицит этого метаболита.

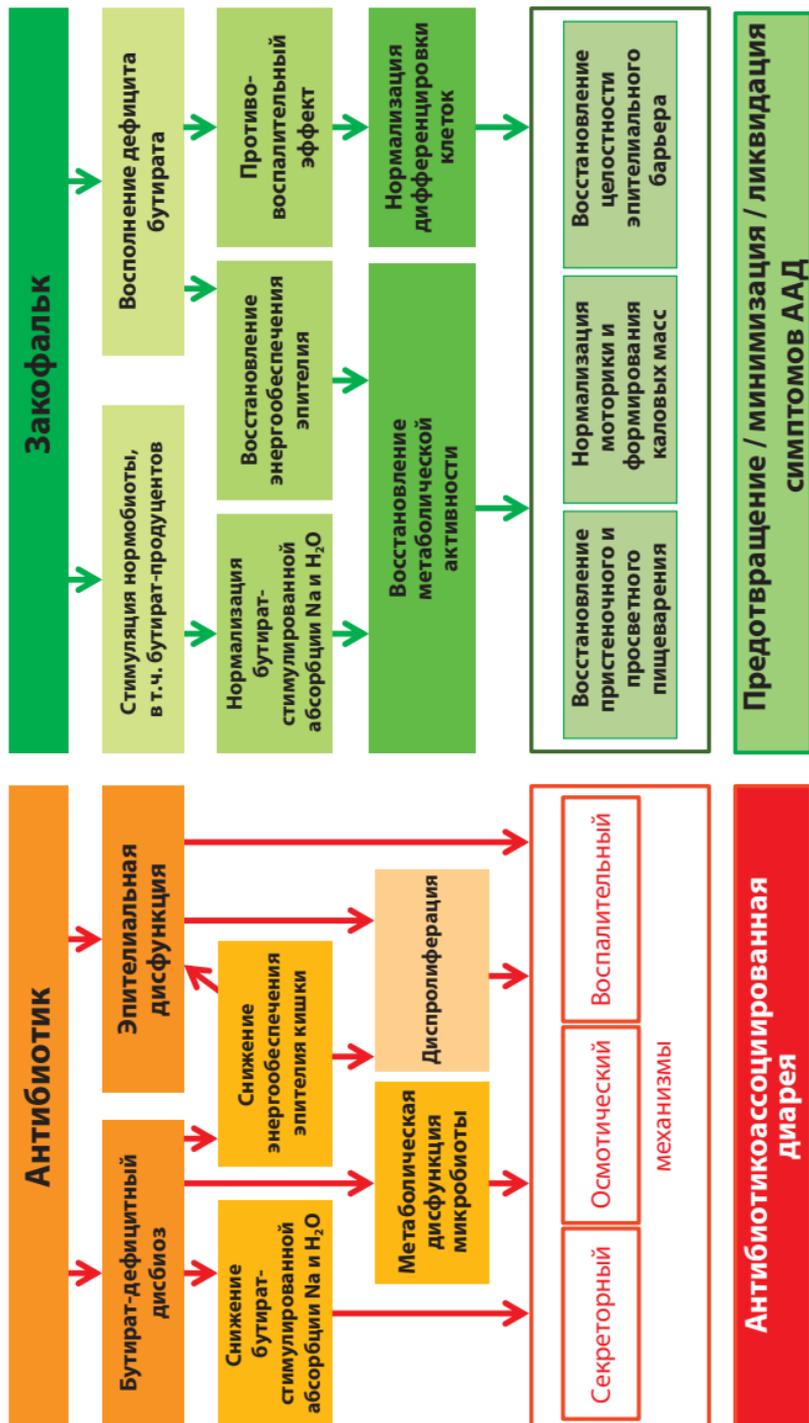
Закофальк® NMX применяется у взрослых по 2-4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуются принимать не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1-2 в день. 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. 9).

В настоящее время активно изучается возможные эффекты масляной кислоты в отношении инфекции *CD*. Точкой приложения эффектов бутирата являются колоноциты, но именно колоноциты являются мишенью и для токсинов *CD*. Ликвидация дефицита бутирата является одной из целей терапии идиопатической ААД и тем более инфекции *CD*. Было показано, что применение *Faecalibacterium prausnitzii* (одной из ключевых БПБ) и бутирата в экспериментальной модели колонизации кишечника мышей токсигенными *CD* приводит к бы-

Эффекты Закофальк при ИААД (Захаренко С.М., 2017)



струму (к 3-ему дню) снижению численности *CD* 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).

По данным метаанализа 9 контролируемых исследований (1409 пациентов), добавление комбинации масляной кислоты и инулина (Закофалька) в схемы АБТ различных инфекций способствует достоверной регрессии побочных эффектов антибиотиков, являющихся проявлением идиопатической ААД. Данный метаанализ продемонстрировал, что добавление масляной кислоты и инулина (Закофальк®) в схемы АБТ приводит к достоверной регрессии общей частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ в 2,5 раза, диареи и вздутия живота в 7 раз, горечи во рту к концу 2 недели в 3,5 раза (табл. 10).

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 году.

Таблица 10.

Результаты метаанализа о влиянии адьювантной терапии с применением масляной кислоты (Закофальк®) на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии (Андреев Д.Н. и соавт., 2021)

| Анализ | Включенные в анализ исследования, n | ОШ (95% ДИ) | p | Гетерогенность, I ² , % |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------|------------------------------------|
| Общая частота ПЯ со стороны ЖКТ | 4 | 0,424 (0,218-0,824) | 0,011 | 65,35 |
| Диарея (1-я неделя) | 6 | 0,228 (0,103-0,507) | <0,001 | 0 |
| Диарея (2-я неделя) | 7 | 0,141 (0,0732-0,271) | <0,001 | 0 |
| Вздутие живота (1-я неделя) | 7 | 0,392 (0,180-0,854) | 0,018 | 79,72 |
| Вздутие живота (2-я неделя) | 6 | 0,136 (0,048-0,384) | <0,001 | 80,92 |
| Горечь во рту (1-я неделя) | 4 | 0,519 (0,240-1,125) | 0,097 (ns) | 69,72 |
| Горечь во рту (2-я неделя) | 4 | 0,284 (0,115-0,700) | 0,006 | 71,51 |

Примечание: ns – статистически не значимо; ПЯ – побочные явления.

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. 10).

Рисунок 10.

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 эрадикационная терапия (ЭТ) включает в себя ингибитор протонной помпы в сочетании с несколькими антибактериальными препаратами. Согласно, 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 ЭТ 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 показана 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 *НР* к кларитромицину достигает драматических значений в 57% штаммов. Поэтому, согласно российским и европейским рекомендациям, повышение приверженности пациентов лечению рассматривают как важнейший фактор увеличения эффективности эрадикационной терапии инфекции *НР* и предотвращения антибиотикорезистентности.

Одной из ведущих причин снижения приверженности ЭТ являются нежелательные явления со стороны 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 *Clostridiodes difficile* (псевдо-

мембранозный 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. Наиболее 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 мета-анализов сообщается об эффективности применения пробиотиков в сочетании с ЭТ в отношении снижения частоты возникновения нежелательных явлений, наблюдающихся при ее проведении. Однако в метаанализе 21 рандомизированного исследования, опубликованного в 2016 году, было показано, что добавление пробиотиков не повышает эффективность антихеликобактерной терапии. 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 штамм, дозу и схему применения препарата». В следующем пересмотре рекомендаций, Маастрихт V также отмечено, что «остаются нерешенными вопросы эффективности отдельных пробиотических штаммов, дозировка и длительность адьювантной 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 адьювантной терапии при эрадикации *HP*.

Эффективность *S. boulardii* в качестве дополнения к ЭТ изучена в 3-х метаанализах, которые продемонстрировали снижение частоты общих побочных эффектов (OR=0,47; 95% ДИ: 0,36-0,61; доказательства низкого качества), а также некоторых желудочно-кишечных побочных эффектов, а именно диареи (OR=0,33; 95% ДИ: 0,23-0,47; низкое качество доказательства) и запоров (OR=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 года показана эффективность *S. boulardii* в предотвращении ААД у пациентов и риском развития инфекции *Clostridiodes 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 году, *S. boulardii* не вошли. Современные международные рекомендации по эрадикации *H. pylori*, в частности, всемирный Тайпийский консенсус, опубликованный в декабре 2020 года, также не рекомендуют применение пробиотиков (в том числе *S. boulardii*) в схемах ЭТ.

По нашему мнению, применение *S. boulardii* в схемах ЭТ, по-видимому, целесообразно 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®. Эффективность Закофалька с целью улучшения переносимости ЭТ, повышения приверженности и ее эффективности показана в целом ряде зарубежных и отечественных исследований. Так, в экспериментальной 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 сто-

роны 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 ЭТ (ИПП + амоксициллин + кларитромицин). В исследование было включено 349 пациентов с заболеваниями, ассоциированными *HP*-инфекцией. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная группа (173 пациентов) 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 АГ *HP* в кале), согласно российским рекомендациям.

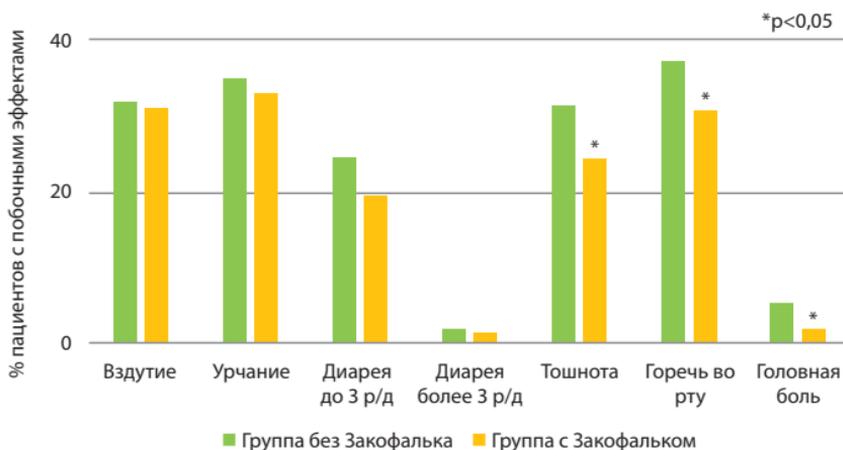
Оценка безопасности и переносимости лечения проводилась путем анализа частоты нежелательных явлений, фиксируемых через 1 и 2 недели применения эрадикационных схем (рис. 11).

Из представленных данных видно, что добавление Закофалька достоверно снижало к концу 1-й недели лечения частоту тошноты и горечи во рту. К концу 2-й 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 приема кларитромицина у пациентов с функциональными билиарными расстройствами, и существенно снижающий переносимость ЭТ. Эффект Закофалька в отношении горечи во рту по-видимому, реализуется путем бутират-зависимой стимуляции

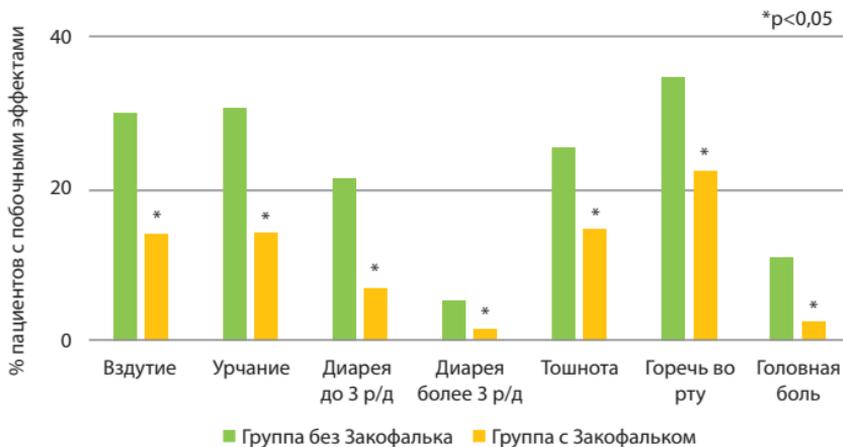
Рисунок 11.

Частота нежелательных явлений в исследуемых группах через 7 и 14 дней эрадикации (Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. и др., 2020)

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



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



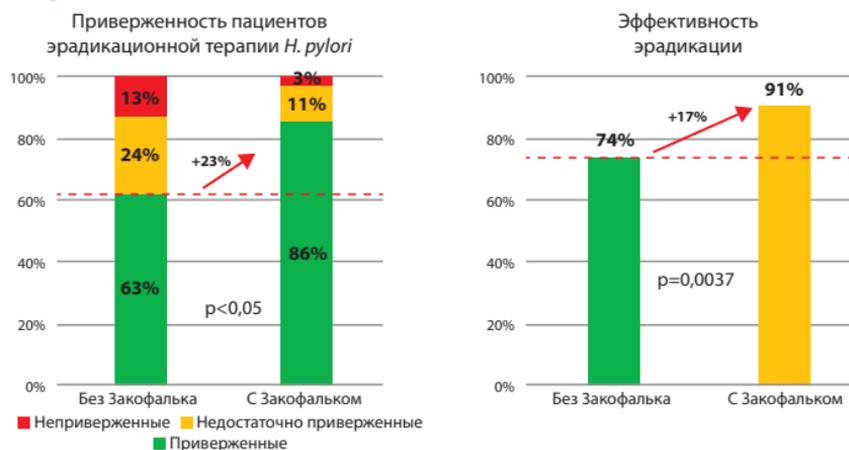
выработки колоноцитами глюкагоно-подобного пептида-1 (GLP-1), который в свою очередь способствует расслаблению сфинктера Одди и снижению давления в двенадцатиперстной кишке, нормализуя функцию билиарной системы.

Анализируя приверженность пациентов ЭТ установлена существенно более высокий % приверженных в группе получавших Закофальк® по сравнению с контрольной группой (86% и 63% соответственно)

(рис. 12). 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 и 15 пациентов контрольной группы (вследствие постоянной горечи во рту, выраженного вздутия и дискомфорта в животе и диареи более 3 раз в сутки).

Рисунок 12.

Приверженность пациентов и эффективность ЭТ в исследуемых группах (Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. и др., 2020)



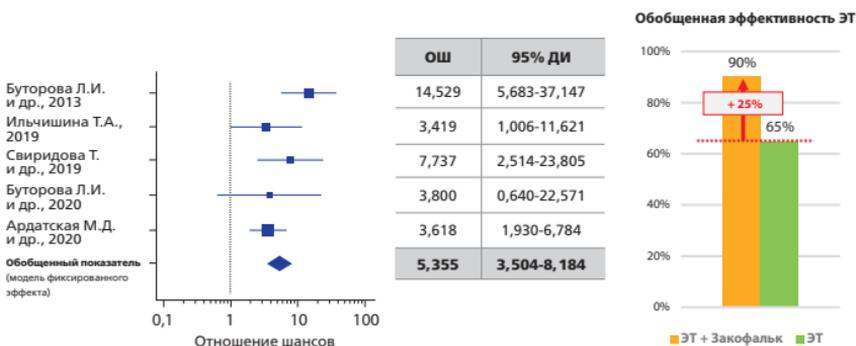
Показатель успешной эрадикации в группе с Закофальком составил 91% (рис. 12), что было достоверно существенно выше, чем в группе контроля (74%). Согласно современным критериям успешности эрадикации, показатель менее 80% считается неприемлемым, в то время как достигнутый **при совместном применении стандартной эрадикационной тройной терапии в комбинации с Закофальком уровень эрадикации более 90% позволяет рассматривать данную схему как эффективную для лечения НР-инфекции.**

Итогом изучения эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ НР явились, опубликованные в 2021 году данные метаанализа 5 контролируемых исследований (706 пациентов), которые

продемонстрировали, что добавление Закофалька в схемы эрадикации достоверно повышает ее эффективность и способствует снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту). По всей видимости, увеличение эффективности эрадикации обусловлено повышением приверженности пациентов к лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии. Добавление Закофалька в схемы эрадикации достоверно снижает риск развития диареи и вздутия живота уже к концу первой недели лечения и горечи во рту к концу второй недели (рис. 13).

Рисунок 13.

Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95 % ДИ эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ (Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В., 2020)



Включение Закофалька в многокомпонентную схему эрадикации не оказывает отрицательного влияния на приверженность терапии благодаря удобной схеме (однократно утром), не увеличивающей кратность приема.

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 *HP*-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. 11).

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. acnes* 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 Зкофалька 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 повы-

Таблица 11.

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 | – | Синдром диареи | *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

шает ее переносимость, и позволяет существенно повысить приверженность 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. 14).

Рисунок 14.

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 *C. trachomatis*, даже в условиях отрицательных результатов исследования материала из цервикального канала. **В таблице 12 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).**

Таблица 12.

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)

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.

Низкая приверженность пациенток со ВЗОМТ АБТ может быть связана с появлением нежелательных явлений, чаще – со стороны ЖКТ: частота ИААД достигает 37%. АБТ ВЗОМТ чревата высоким риском развития симптомов ААД, связанным с при-

емом амоксициллина/клавуланата (частота ААД – 10-25%) и обязательной комбинации 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. 15).

Рисунок 15.

Эффекты включения Закофалька в схему антибактериальной терапии ВЗОМТ (по данным Домановой Е.В., 2019)



Существенно повышает приверженность к лечению



Недавние рандомизированные исследования 2019 года (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).

Постковидные поражения кишечника

Постковидный синдром, согласно определению Национального Института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE), – это клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции COVID-19, закончившейся клиническим выздоровлением, характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, иногда – психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов, продолжающееся более 12 недель и необъяснимое альтернативным диагнозом.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 может проявляться поражением органов ЖКТ, которые встречаются примерно у 25% пациентов. Наиболее частыми симптомами поражения ЖКТ при COVID-19 являются анорексия (12-50,2%, в среднем 26,8%), агевзия/дисгевзия (до 49,8%), тошнота и рвота (7,1-8,5%), диарея (2-50%), боль и дискомфорт в животе (3,9-8,6%). РНК вируса в стуле обнаруживалась дольше, чем в образцах из дыхательных путей.

По нашим данным (Ардатская М.Д., Буторова Л.И., и соавт., 2021), развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще (67,0%) выявлялось у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Поражение органов пищеварения больше чем в 1/2 (66%) случаев ассоциировалось в дебюте заболевания с респираторными симптомами, из них достоверно чаще с гипогевзией (97,4%) и дизосмией (93,4%).

Через 6 месяцев после перенесенного заболевания частота «гастроэнтерологических» жалоб уменьшается, но у части пациентов они остаются наряду с сохраняющейся слабостью, аносмией и агевзией, неврологическими нарушениями и рядом других жалоб. Важно отметить, что у части пациентов возникает дебют желудочно-кишечных симптомов, которых не было в острой фазе коронавирусной инфекции. Эпидемиология поражения кишечника при остром COVID-19 и постковидном синдроме на данный момент недостаточно изучена вследствие отсутствия точного определения и критериев диагностики. Симптомы могут сохраняться не менее полугода.

До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах возникновения гастроинтестинальных симптомов при COVID-19. По-видимому, патогенез поражения кишечника обусловлен несколькими звеньями, которые определяют развитие клинических симптомов. Помимо собственно репликации вируса, приводящей к нарушению функции пораженных клеток, свой негативный вклад вносят применяющиеся медикаменты (антибиотики в том числе), развивающиеся нарушения состава и функциональной активности микрофлоры ЖКТ, а затем и регуляторные нарушения за счет «выпадения» части функциональной активности микробиоты, а также местные и системные проявления иммуноопосредованного воспаления в слизистой кишечника, которые могут проявляться в виде СРК-подобных симптомов или манифестировать дебютом или обострением ВЗК. Несомненно, еще одним из возмож-

ных механизмов является васкулит с микротромбозами и микроциркуляторными расстройствами слизистой оболочки кишки на фоне гиперкоагуляции, возникающей в острую фазу COVID-19 (рис. 16).

Рисунок 16.

Возможные патогенетические механизмы формирования постковидного поражения кишечника



Не вызывает сомнения размножение вируса SARS-CoV-2 в слизистой ЖКТ. В настоящее время доказано, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является местом связывания вируса с рецепторами организма хозяина при проникновении SARS-CoV-2 (Shang J., 2020). ACE2 высоко экспрессируется в дыхательных путях и кишечнике, особенно в эпителиальных клетках носа и колоноцитах человека (Hoffmann M. et al., 2020). Также было продемонстрировано, что АПФ2 регулирует транспорт аминокислот, экспрессию антимикробных пептидов, микробную экологию и воспаление в кишечнике (Hashimoto T. et al., 2012). Эти данные подчеркивают взаимосвязь между экспрессией АПФ2, инфекцией SARS-CoV-2 и микробиомом кишечника.

Патогенез диареи, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, обусловлен связыванием вируса с рецептором АПФ2 и проникновением его в энтеро- и колоноцит. Происходит нарушение утилизации пищевых аминокислот, в частности, триптофана, ответственного за выработку клетками Панета антимикробных пептидов, что приводит к микробному дисбалансу пристеночного слоя слизистой и нарушению кишеч-

ной проницаемости, и развитию воспаления с появлением диарейного синдрома.

Анализ влияния различных факторов на микробиоценоз кишечника показал, что инфекция COVID-19 оказывает наибольшее влияние на микробиом кишечника, даже более значимое, чем классические гиперлипидемия, бактериальная пневмония и применение антибиотиков, возраст и др. Эти изменения носят достаточно разнообразный характер и существенно ухудшаются при применении антибиотиков. После выздоровления от COVID-19 микробиом не восстанавливается до значений, типичных для здоровых лиц. Исследования последних двух лет убедительно показывают важнейшую роль бутират-продуцирующих бактерий (БПБ) при инфекции COVID-19. Некоторые виды бутират-продуцентов (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию АПФ2, потенциально препятствуют проникновению коронавируса через кишечник и снижают вирусную нагрузку. Бутират может усиливать иммунные ответы для защиты хозяев от инфицирования SARS-CoV-2. Бутират оказывает прямое противовирусное действие за счет повышенной секреции муцинов и антимикробных пептидных дефенсинов. Кроме того, бутират, как естественный микробный метаболит, является физиологическим регулятором нормальной кишечной проницаемости и способствует восстановлению целостности кишечного барьера. Благодаря своим хорошо известным противовоспалительным свойствам бутират уменьшает воспаление кишечника за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов и снижает системные воспалительные реакции за счет укрепления кишечного барьера и тем самым – предотвращения транслокации эндотоксинов и бактерий в другие органы. Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм. **При этом снижение численности БПБ у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции**

бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания. Дефицит бутирата сохраняется во время течения заболевания COVID-19 даже после выздоровления, что вносит существенный вклад в развитие постковидного кишечного синдрома.

Как указывалось выше, диарея является одним из наиболее частых проявлений поражения кишечника при коронавирусной инфекции, как в острой фазе, так и в постковидный период. Клиническая характеристика пациентов с COVID-ассоциированной диареей представлена по результатам метаанализа международных данных, опубликованных Институтом Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA Institute) в 2020 году:

- как правило диарея носит легкий или умеренный характер;
- средняя продолжительность диареи $4,1 \pm 2,5$ дня и наблюдается до и после диагностики COVID-19;
- частота стула в среднем составляет 5-8 раз в сутки, описаны случаи диареи до 30 раз в сутки;
- диарея как правило водная, без слизи и крови, не приводит к дегидратации;
- отсутствие лейкоцитов в копрограмме, токсины *CD*-инфекции не обнаруживаются;
- у 92 % диарея и др. симптомы поражения ЖКТ развились одновременно с респираторными;
- у части пациентов отмечается купирование диареи на фоне противовирусной терапии (лопинавир и ритонавир).

При установлении причины диареи следует помнить о возникновении ИААД или *CD*-инфекции у пациентов с COVID-19, если есть:

- связь с антибиотикотерапией;
- появление диареи уже после госпитализации в стационар;
- появление в стуле слизи, крови;
- тяжелое течение COVID-19.

Инфекция *Clostridiodes difficile* может возникать у пациентов через 2-4 недели (описано даже через 40 дней) после приема антимикробной терапии. Таким пациентам необходимо выполнение тестов на *CD* для исключения данной причины диареи.

При наличии диареи, выраженной интоксикации, дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте у пациентов с новой коронавирусной инфекцией показаны энтеросорбенты [Временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)]. **Препараты для энтеросорбции** должны отвечать следующим требованиям:

- иметь хорошие сорбционные свойства;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- не должны обладать токсическими свойствами и вызывать дисбактериоз (**в идеале должны восстанавливать микрофлору кишки**);
- должны быть нетравматичными для слизистой оболочки (**в идеале должны обладать мукоцитопротективным действием**);
- обладать хорошими органолептическими свойствами (особенно важно в детской практике);
- удобная лекарственная форма.

Этим требованиям наиболее соответствует натуральный энтеросорбент псиллиум (Мукофальк®), обладающий комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм. Мукофальк® – лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк®) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза КЦЖК, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах

нарушений функций кишечника. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие. Гель-формирующая фракция В (55%) – высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями, представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня холестерина), обеспечивает «смазывание» стула при запоре, а при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов. Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция – обеспечивает пребиотическое действие (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК). Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк® по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает рН в просвете кишечника до уровня рН 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 17).

Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов (Тихонова Е.П., 2011). Таким образом, эффекты псиллиума в острую фазу COVID-инфекции у пациентов с диареей предположительно могут реализовываться через (Ахмедов В.А., 2022):

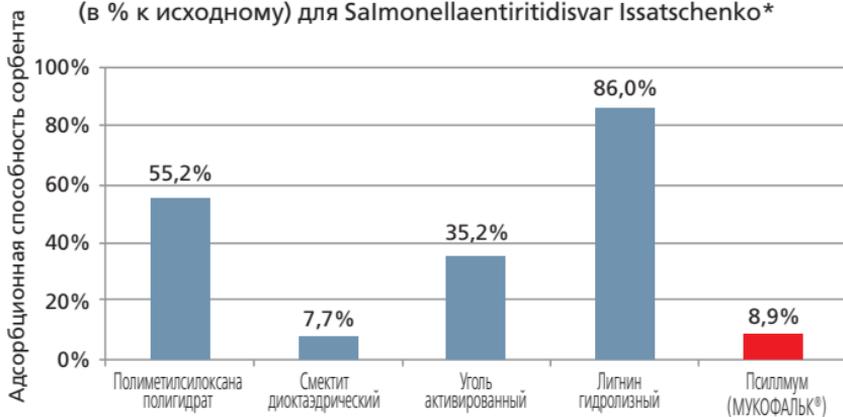
- 1) противоинфекционное действие – энтеросорбция вирусных частиц, уменьшение вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса фекально-оральным путем;
- 2) антидиарейное действие – купирование секреторной диареи на уровне тонкой кишки;

3) противовоспалительное действие за счет цитопротективного и обволакивающего действия на слизистую тонкой и толстой кишки, снижающего вирусное повреждение кишечного эпителия.

Рисунок 17.

Адсорбционная способность различных энтеросорбентов (по данным Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И., 2011)

Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для *Salmonella enteritidis* var *Issatschenko**



Мукофальк® при диарее применяется в дозе 1-3 пакетика в день до нормализации стула, затем по 1 пакетик в день в качестве пребиотика. Важно отметить, что Мукофальк® является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества. И часто сырье, которое используется в составе биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Еще одной важной клинической ситуацией, рассматриваемой в контексте постковидных поражений кишечника, является дебют ВЗК или обострение ВЗК на фоне или после перенесенной инфекции COVID-19. В настоящее время описаны случаи впервые возникшего язвенного колита, связанного с перенесенной инфекцией COVID-19, которая проявлялась только респираторными симптомами. Инфекция COVID-19, возможно, повышает риск обострения у пациентов в ремиссии ВЗК, а в свою очередь, активное воспаление слизистой кишки при ВЗК повышает риск заражения коронавирусом, вследствие снижения активности защитных механизмов слизистого барьера. Постковидный синдром выявляется у 40% пациентов с ВЗК, хотя он и не влияет на течение ВЗК. По нашему мнению, исходя из собственных наблюдений, пациентам с COVID-19, страдающим язвенным колитом и находящимся в ремиссии на поддерживающей дозе месалазина, возможно, следует профилактически увеличить дозу 5-АСК до индукционной с целью снижения риска обострения как минимум на период острой фазы коронавирусной инфекции и затем в течение 6 месяцев. Применение месалазина также целесообразно при выявлении неспецифических изменений слизистой толстой кишки при колоноскопии, при исключении всех возможных причин данных изменений (инфекции, ишемические нарушения, *Clostridioides difficile* и др.). Причины таких изменений слизистой оболочки в постковидном периоде остаются не ясны и возможно являются следствием воздействия на кишку различных агрессивных факторов – собственно действие вируса, лекарственных препаратов (антибиотики, НПВП и др.), нарушение микробиоты кишечника, нарушение микроциркуляции и др. В данной ситуации применение месалазина оправдано, как с точки зрения безопасности, так и его плейотропных эффектов в отношении слизистой толстой кишки:

- противовоспалительное действие: ингибирование липооксигеназного пути метаболизма

арахидоновой кислоты, торможение синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирование провоспалительных цитокинов;

- антибактериальное действие: ингибирует бактериальный метаболизм, подавляя инвазивность патогенов;
- нормализация кишечной проницаемости и восстановление слизистого барьера: восстановление экспрессии белков плотных контактов клаудина-4 и окклюдина.

Оптимальным современным препаратом месалазина являются гранулы Салофалька с уникальной двойной системой постепенного высвобождения 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую, подстроенную под изменения кишечного pH, что позволяет избежать потерь активного вещества даже при диарее и создать высокую концентрацию в слизистой кишки. Гранулы создают большую площадь покрытия, пораженной слизистой кишечника. Эти фармакокинетические особенности гранул Салофалька обеспечивают быстрое наступление клинического эффекта (прекращение ректального кровотечения и диареи) уже на 11-12 день терапии, а также высокую частоту как клинической, так и эндоскопической ремиссии при использовании меньших (по сравнению с другими препаратами 5-АСК) доз – 3 г/сут. Гранулы Салофалька применяются 1 раз в день, независимо от приема пищи, маленький размер гранул создает дополнительные удобства для проглатывания – все это обеспечивает высокую приверженность пациентов более 90%.

Особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является формирование СРК-подобного (СРК – синдром раздраженного кишечника) состояния в постковидный период, связанного, по-видимому, с высоким уровнем стресса, повреждающим действием вируса на слизистую оболочку кишки благодаря наличию там рецепторов АПФ2 и длительно сохраняющимся (не менее 6 мес.) метаболическим

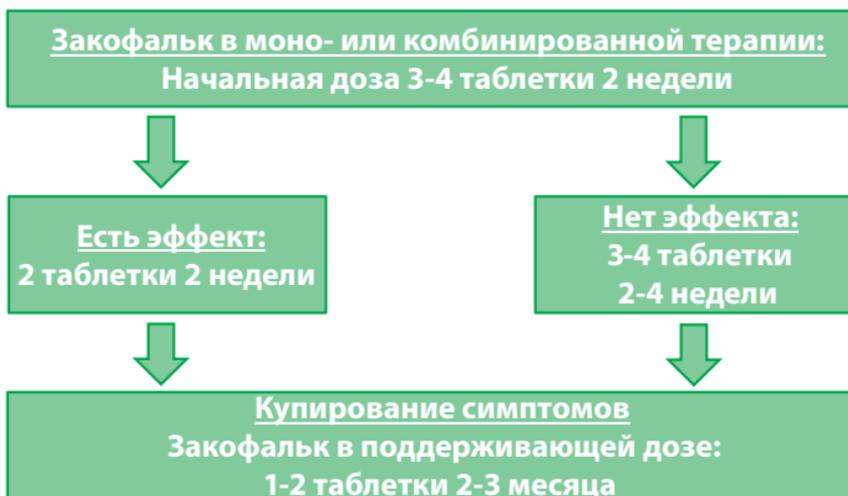
дисбиозом, в первую очередь с дефицитом бутирата. По нашим данным, у пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 в постинфекционном периоде через 6 мес. СРК-подобная симптоматика сформировалась у 50% (Ардатская М.Д., Буторова Л.И., и соавт., 2021).

Таким образом, многофакторное влияние SARS-CoV-2 приводит к повреждению эпителиального барьера, дисбиотической реакции, нарушает энергообеспечение как микробиоценоза, так и эпителия кишечника, вызывает неадекватный иммунный ответ. Формируется патологическая триада, включающая дисбиоз, цитокиновый шторм и гиперэргический ответ иммунной системы. Одним из компонентов этого патологического каскада является дефицит бутирата, не только как источника энергии, но и важнейшей регуляторной молекулы. Поскольку бутират-опосредованные нарушения функции кишечника остаются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов, назначение препаратов бутирата (масляной кислоты) в постковидный период целью реабилитации кишечника совершенно оправданы. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей.

Сотрудниками клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова предложена схема реабилитационной терапии толстой кишки после перенесенной кишечной (в том числе вирусной) инфекции, с применением Закофалька (Захаренко С.М., 2018) (рис. 18).

Рисунок 18.

Схема реабилитации кишечника после перенесенной кишечной инфекции (Захаренко С.М., 2018)



В недавно проведенном исследовании изучена эффективность Закофалька в отношении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (диарея, вздутие, боль в животе) в сравнении с традиционными энтеросорбентами (Ардатская М.Д., Буторова Л.И. и соавт., 2021). У пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием респираторных и интестинальных симптомов назначение Закофалька 3 таблетки в день в течение 30 дней приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе. Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 у пациентов, принимавших Закофальк® через 1, 3 и 6 месяцев была достоверно меньше (в 2,6 раза), чем в группе, принимавших кишечные адсорбенты, и не отличается от контрольной группы.

Таким образом, в настоящее время патогенез постковидных расстройств остается не ясным и требует дальнейшего глубокого изучения. Воздействие множества агрессивных факторов на кишечник может формировать как длительные функциональные

расстройства, так и являться причиной дебюта органических заболеваний. При выборе терапии постковидных нарушений кишечника следует отдавать предпочтение препаратам с плеойтропным действием с целью воздействия на различные возможные патогенетические механизмы.

Тестовые и ситуационные задания

1. Критерии антибиотико-ассоциированной диареи:

- А. Диарея 2 и более раз в день, возникающая при приеме только пероральных антибиотиков
- Б. Диарея 2 и более раз в день, возникающая только во время приема антибиотиков
- В. Диарея 2 и более раз в день, возникающая только у пожилых пациентов
- Г. Диарея 2 и более раз в день в течение 2 или более последовательных дней на фоне приема или после отмены антибиотиков
- Д. Диарея 2 и более раз в день, возникающая только после отмены антибиотиков вплоть до 2 месяцев

2. Клинико-патогенетические варианты антибиотико-ассоциированной диареи:

- 1. Идиопатическая
- 2. Осложненная
- 3. Патоген-специфическая
- 4. Вирусная
- 5. Бактериально-ассоциированная

Варианты ответа: **А.** 1, 5. **Б.** 1,3. **В.** 4, 5. **Г.** 1, 5. **Д.** 1, 2.

3. Факторы риска антибиотико-ассоциированной диареи:

- 1. Прием АБТ более 3 дней
- 2. Пожилой возраст

3. Прием антидепрессантов
4. Прием ИПП более 2 месяцев
5. Перенесенные кишечные инфекции

Варианты ответа: **А.** 1, 2, 5. **Б.** 1, 2, 3. **В.** 1, 4, 5. **Г.** 1, 2, 4. **Д.** 1, 2.

4. Для идиопатической антибиотико-ассоциированной диареи характерно:

1. Наличие патогенной бактерии
2. Диарея менее 3 раз без крови и слизи
3. Развитие псевдомембранозного колита
4. Снижение продукции бутирата в кишечнике БПБ
5. Продукция токсинов бактериями как патогенетический механизм

Варианты ответа: **А.** 2, 4. **Б.** 1, 5. **В.** 1, 3, 5. **Г.** 2, 4, 5. **Д.** 1, 2, 3.

4. Клинические проявления CD-ассоциированной болезни тяжелого течения:

1. Водянистая диарея с кровью
2. Гипоальбуминемия
3. Лейкоцитоз
4. Болезненность при пальпации живота
5. Все вышеперечисленное

Варианты ответа: **А.** 1, 2, 4. **Б.** 1, 2, 3. **В.** 5. **Г.** 1, 4. **Д.** 1, 3.

6. Для лечения CD-ассоциированной болезни тяжелого течения следует применять:

- А. Метронидазол в монотерапии
- Б. Метронидазол в комбинации с рифаксиминном
- В. Ванкомицин в монотерапии
- Г. Ванкомицин в комбинации с тинидазолом
- Д. Ванкомицин в комбинации с метронидазолом

7. Физиологические эффекты масляной кислоты:

1. Антидиарейное
2. Антиатрофическое
3. Противовоспалительное

- 4. Пребиотическое
- 5. Все вышеперечисленное

Варианты ответа: **А.** 1, 2, 4. **Б.** 1, 2, 3. **В.** 5. **Г.** 2, 4. **Д.** 1, 3.

8. Выберите наиболее оптимальную стратегию предупреждения ААД у молодого амбулаторного пациента, получающего комбинацию 2-х антибиотиков 14 дней:

- А. Прием пробиотиков в течение всего курса АБТ
- Б. Масляная кислота в комбинации с инулином по 2 таблетки в сутки 14 дней
- В. *S. boulardii* 2 капс. 7-10 дней
- Г. Прием пробиотиков только в случае развития диареи
- Д. Наблюдение, пациент не входит в группу риска

9. При первом рецидиве CD-инфекции следует назначить:

- А. Метронидазол
- Б. Ванкомицин
- В. *S. boulardii*
- Г. Фекальную трансплантацию
- Д. Рифаксимин

10. Клиническая характеристика пациентов с COVID-ассоциированной диареей:

- 1. Носит легкий или умеренный характер
- 2. Наличие слизи и крови в стуле
- 3. Носит как правило водный характер
- 4. Характерна тяжелая дегидратация
- 5. Средняя продолжительность 4,1±2,5 дня

Варианты ответа: **А.** 1, 2, 4. **Б.** 1, 2, 3. **В.** 1, 2, 5. **Г.** 2, 4, 5. **Д.** 1, 3, 5.

Эталонные ответы

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Г | Б | Г | А | В | Д | В | Б | Б | Д |

Ситуационные задачи:

1. Больная К. 36 лет доставлена в приемный покой к концу первых суток заболевания с жалобами на схваткообразные боли по всему животу, обильный жидкий стул и рвоту. Температура 38,2°C, лейкоциты – 23000, п/я – 3%, с/я – 87%, лимфоциты – 7%, моноциты – 3%, СОЭ – 23 мм/ч. Кожные покровы бледные. Пульс – 96 в минуту, ритмичный, АД – 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен серым налетом, живот не вздут, болезненный во всех отделах.

Вопрос: Какой наиболее вероятный диагноз?

Предполагаемый ответ:

А: пищевая токсикоинфекция

Б: острая дизентерия

В: острый аппендицит

Г: мезентериальный тромбоз

Д: антибиотикоассоциированная диарея

2. Больная Н., 40 лет. Заболела внезапно, когда отметила недомогание, слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, головную боль, познабливание, умеренно выраженные катаральные явления (заложенность и першение в горле, легкий кашель), урчание и неприятные ощущения в животе. Затем появились боли в эпигастрии, тошнота, дважды была рвота, беспокоили озноб, головная боль и повышение температура тела до 38°C. Появился обильный кашицеобразный стул без видимых патологических примесей до 5 раз за день. При объективном осмотре состояние средней тяжести: самочувствие снижено, кожные покровы бледные, температура тела 37,9°C. Отмечаются катаральные симптомы: неяркая гиперемия слизистых оболочек мягкого неба, небных дужек, язычка и задней стенки глотки. При пальпации живота болезненность в эпигастральной области. Пульс 90 уд/мин, АД 100/60 мм рт. ст. Стул кашицеобразный, без видимых примесей.

Эпиданамнез: в течение последних двух суток ухаживала за 16-летним сыном и мужем, у которых подтверждена новая коронавирусная инфекция методом ПЦР взятие мазков со слизистых носа и глотки.

Поставьте предварительный диагноз:

А – ОРВИ

Б – Новая коронавирусная инфекция легкой степени тяжести

В – Сальмонеллёз

Г – Пищевая токсикоинфекция

3. Больная 56 лет обратилась с жалобами на боли в животе, в околопупочной области, схваткообразного характера, жидкий стул до 6 раз в стуки с примесью слизи, повышение температуры тела до 37,4 С. Выше указанная симптоматика появилась три дня назад, самостоятельно принимала лоперамид и смекту без эффекта. Из анамнеза известно, что накануне за 5 дней до этого принимала антибактериальные препараты в течение недели в связи с острым бронхитом и что в течение последнего года были дважды курсы антибактериальных препаратов.

Поставьте предварительный диагноз

А. Пищевая токсикоинфекция

Б. Идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея

В. Дивертикулярная болезнь толстого кишечника

Г. Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *C. difficile*

Метод подтверждения диагноза

А. Копрограмма

Б. Посев кала на дисбактериоз

В. Анализ кала на скрытую кровь

Г. Анализ кала на токсин А и В *C. difficile*

Эталоны ответов ситуационных задач

1. Задача А

2. Задача Б

3. Задача Г, Г

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. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M., Rodríguez-Jiménez M., Montoya N., Zapata E.; Post-COVID study group, Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021 Nov; 20(11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34509649; PMCID: PMC8428988.
4. 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.
5. Beaugerie Laurent. Antibiotic-associated diarrhea. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Vol. 18, No. 2, pp. 337-352, 2004.
6. 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.
7. Boltin D., Ben-Zvi H., Perets T.T., 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.
8. 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.
9. 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.
10. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18. (NICE Guideline, No. 188.)
11. 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.
12. Ehrhardt S., Nan Guo, Hinz R., Schoppen S., May J., Reiser M., Schroeder M. Ph., Schmiedel S., Keuchel M., Reisinger E.C., Langeheinecke A., de Weerth A., Schuchmann M., Schaberg T., Ligges S., Eveslage M., Hagen R.M., Burchard G.D. and Lohse A.W.; for the SacBo Study Group

- pa. *Saccharomyces boulardii* to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial // Open Forum Infectious Diseases. Volume 3, Issue 1, Winter 2016.
13. Ford A.C., Gurusamy K.S., 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
 14. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K.F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C.. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; Issue 12. Art. No.: CD006095.
 15. 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.
 16. Hamer H.M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 104-119.
 17. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012; 487: 477-481.
 18. 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.
 19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271-280.e8.
 20. 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.
 21. 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: 156-161.
 22. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., Sheu B.S., Sugano K., Cheng H.C., Yeoh K.G., Hsu P.I., Goh K.L., Mahachai V., Gotoda T., Chang W.L., Chen M.J., Chiang T.H., Chen C.C., Wu C.Y., Leow A.H., Wu J.Y., Wu D.C., Hong T.C., Lu H., Yamaoka Y., Megraud F., Chan F.K.L., Sung J.J., Lin J.T., Graham D.Y., Wu M.S., El-Omar E.M.; Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020 Dec; 69(12): 2093-2112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33004546.
 23. Lu C.S., Chang H.C., Weng Y.H., Chen C.C., Kuo Y.S., Tsai Y.C. The Add-On Effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Front Nutr*. 2021 Jun 30; 8: 650053. doi: 10.3389/fnut.2021.650053. PMID: 34277679; PMCID: PMC8277995.
 24. 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.
 25. Nagamine T., Matsumoto Y., Nakamura M. Combination probiotics may prevent *Clostridium difficile* infection among elderly patients un-

- dergoing an orthopedic surgery // Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2019; Vol. 38 (1): 31-33.
26. Nista E. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006.
 27. Olek A., Woynarowski M., Ahrén IL., Kierkuś J., Socha P., Larsson N., Öning 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Plavnik R., Nevmerzhijskiy V., Embutniex Yu., Voynovan I., Kondrasheva E., Abdulova M., Bordin D. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018; 23(S1): 24.
 31. Pozzoni P., Riva A., Bellatorre A.G. 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: 922-931.
 32. 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.
 33. Scantlebury T., Glenn R. Gibson. Probiotics // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. Volume 18, Issue 2, April 2004, Pages 287-298.
 34. Seema Alam, Mudasir Mushtaq. Antibiotic Associated Diarrhea in Children. *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 491-496.
 35. 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.
 36. Shang J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 1-8.
 37. 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: 7520-7524.
 38. 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.
 39. 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): 531-539.

40. Szajewska H., Horvath A., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 1237-1245.
41. 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.
42. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M., Davitkov P., Feuerstein J.D., Lim J.K., Falck-Ytter Y., El-Serag H.B.; AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020 Jul; 159(1): 320-334.e27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001. Epub 2020 May 11. PMID: 32407808; PMCID: PMC7212965.
43. 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: 635-642.
44. 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.
45. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., 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.
46. Woo T.D., 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): 1617-1625.
47. Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T. et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 582-589.
48. Zhang J., Garrett S., Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis.* 2021; 8(4): 385-400.
49. 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.
50. 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.
51. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике // *Терапевтический архив*, 2, 2017.
52. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Маев И.В. Влияние адьювантной терапии с применением масляной кислоты на про-

- филь безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2021; 23(5): 402-406. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200883.
53. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1). DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200608.
 54. Андреева И.В. Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015; № 12 (113): С. 34-41.
 55. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. – М., 2016.
 56. 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.
 57. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93(8): 1005-1013. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020.
 58. 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 / М.: Прима Принт, 2020. – 53 с.: ил., табл. – ISBN 978-5-6042241-9-9.
 59. Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94(2): 277-282. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201388
 60. Ахмедов В.А., Гаус О.В. COVID-19 и кишечная микробиота: учебное пособие. /– М.: Прима Принт, 2022. – 72 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-6046640-8-7.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Доманова Е.В. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акушера-гинеколога. *Лечащий Врач*, №4, 2019.

65. 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.
66. Захаренко С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии / Военно-мед. акад. им. С.М. Кирова, каф. инфекционных болезней. – М.: Прима Принт, 2018. – 130 с.: ил. – ISBN 978-5-9500691-6-1.
67. Захаренко С.М. Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Кафедра инфекционных болезней. – Санкт-Петербург, б. и., 2021. – 172 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-6046640-7-0.
68. 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., Кляритская 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.
69. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertyчный 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.
70. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования // Лечащий Врач, №5, 2019.
71. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. 2007; № 3: с. 64-69.
72. Леденцова С.С., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможность повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения // Лечащий Врач, №5, 2018.
73. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 2: 35-39.
74. 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>.
75. 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.
76. Синапальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов // Фарматека, №5, 2009.

77. 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.
78. 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.
79. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька в лечении сальмонеллеза. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 4: 36-39.
80. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., Зверев В.В., Ачкасов С.И., Ковалишина О.В., Селькова Е.П., Сафин А.Л., Гренкова Т.А., Халиф И.Л., Фролов С.А., Кашников В.Н., Сушков О.И. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. – Москва: 2017. – 24 с.
81. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // РМЖ. 2007. №6. С. 467.

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова,
О.Н. Минушкин

**АНТИБИОТИКО-
АССОЦИИРОВАННЫЕ
ПОРАЖЕНИЯ
КИШЕЧНИКА В ПЕРИОД
ПАНДЕМИИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

Учебно-методическое пособие

Сдано в набор 19.04.2022
Подписано в печать 05.05.2022
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 3000 экз. Заказ ДФ450

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

