

М.А. Осадчук, А.А. Свистунов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике

## Contacts:

Osadchuk Mihail Alekseevich, PhD, professor, Head of Polyclinic Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Mozhajskij Val, 11, Moscow, Russian Federation, 121059, Tel.: (499) 243-41-41, e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Article received: 27.12.2013, Accepted for publication: 30.01.2014

В статье систематизированы современные данные по актуальной клинической проблеме — антибиотико-ассоциированной диарее (ААД). В возникновении антибиотикоассоциированной диареи основная роль принадлежит нарушению микробиоценоза и иммунному ответу организма. В терапии этой патологии наряду с использованием метронидазола и ванкомицина большое значение придают пробиотикам, которые играют определенную роль не только в предупреждении рецидива, но и в профилактике антибиотикоассоциированной диареи. Комплексный подход к верификации антибиотикоассоциированной диареи и тактике ведения больных дает возможность значительно уменьшить число и степень тяжести возможных осложнений.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея, антибактериальная терапия, пробиотики.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 102–108)

102

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) определяется как не связанная с другими причинами диарея (не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней и более), развившаяся на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 8 нед после окончания их приема. В ряде случаев диарея не является по происхождению инфекционной и обусловлена прямым или опосредованным влиянием антибактериальных средств на моторику кишечника и другие отделы пищеварительного тракта [1]. В качестве классического примера можно указать мотилиноподобное действие макролидов или развитие билиарного сладж-синдрома на фоне приема цефтриаксона. При подобном развитии диареи клинические проявления исчезают после отмены антибиотика и не требуют специального лечения. Однако следует подчеркнуть, что частота встречаемости ААД в клинической практике даже по самым скромным подсчетам достигает 37%. Заниженные показатели распространенности ААД

в общей популяции объясняются толерантным отношением врачей и пациентов к этому феномену, особенно в случае диареи легкой или степени тяжести.

Для обозначения клинических форм патологии в последние годы общепринято разделение на ААД без признаков колита, антибиотикоассоциированный колит и псевдомембранозный колит. В свою очередь, ААД, вызванная *Clostridium difficile*, может быть разделена на диарею без колита, колит без псевдомембран, псевдомембранозный и фульминантный колит.

Причиной ААД в 10–20% случаев является *C. difficile*, в 80–90% — другие микроорганизмы (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*) [2]. *K. oxytoca* вызывает развитие сегментарного геморрагического колита.

В 2009 г. Европейское общество клинических микробиологов и инфекционистов опубликовало рекомендации по лечению инфекции *C. difficile*, в которых представлены основные критерии для постановки диа-

М.А. Осадчук, А.А. Свистунов

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Antibiotic-Associated Diarrhea in Clinical Practice

Modern data on an urgent clinical problem — antibiotic-associated diarrhea — are summarized in the article. In development of antibiotic-associated diarrhea the main role is played by disturbances in microbiocenosis and immune response of the organism. Along with usage of metronidazole and vancomycin probiotics have great importance in treatment of these conditions. Probiotics also play a certain part in prevention of relapses and prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. Complex approach to verification of antibiotic-associated diarrhea and management of patients allows significant decreasing of prevalence and severity of possible complications.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, antibiotic treatment, probiotics.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 102–108)

гноза, оценки степени тяжести и прогнозирования течения заболевания, а также оценки эффективности лечения. Наряду с этим представлен анализ современных подходов к лечению инфекции *C. difficile* с детализацией наиболее важных клинических аспектов фармакотерапии этой патологии [2, 3]. В 2010 г. Американским обществом эпидемиологов совместно с Американским обществом инфекционистов разработаны и предложены практические рекомендации по тактике ведения пациентов с инфекцией *C. difficile* [4].

Недавно описан новый штамм *C. difficile* BI/NAPI, который продемонстрировал 16–23-кратное усиление продукции токсинов А и В по сравнению с прежними штаммами, и при инфицировании которым отмечается более тяжелое течение болезни. Указанный штамм способен продуцировать бинарный токсин, патогенетическая роль которого пока остается неизученной. Особенностью штамма является его высокая резистентность к фторхинолонам, в связи с чем терапия фторхинолонами рассматривается как ведущий фактор риска при оценке вероятности развития ААД, вызванной *C. difficile* BI/NAPI [5, 6].

Клиническая картина ААД может варьировать от легкой преходящей диареи до тяжелых фатальных форм колита. В большинстве случаев ААД манифестирует послаблением стула, минимальными признаками колита без общих симптомов. Частота стула не превышает 3–4 раз/сут, имеют место умеренные схваткообразные боли в животе, температура тела не повышается. Пальпация живота может быть чувствительной, отмечается невыраженный метеоризм. Воспалительные изменения в крови отсутствуют. При такой клинической картине, как правило, симптомы ААД полностью купируются после отмены антибиотиков и под влиянием антидиарейных средств и пробиотиков. Как отмечалось ранее, диарея при данном клиническом варианте (ААД без колита) обусловлена нарушением состава и функции нормальной кишечной флоры без пролиферации патогенных микробов.

В противоположность этому типичная картина *C. difficile*-ассоциированной диареи и колита характеризуется профузным, с примесью слизи, зловонным стулом, сочетающимся со схваткообразными болями в животе и тенезмами. Живот обычно мягкий, но имеется локальная чувствительность при пальпации ободочной кишки, чаще в нисходящем отделе, усилены кишечные шумы. Общие проявления заболевания характерны для ААД, вызванной клостридиальной инфекцией, и включают тошноту, рвоту, дегидратацию, умеренную лихорадку. Небольшой лейкоцитоз часто сопровождает клинические симптомы даже в отсутствие диареи. Колит, ограниченный правой половиной толстой кишки, проявляется локальной абдоминальной болью, лейкоцитозом, лихорадкой при умеренной или даже минимальной диарее.

В тяжелых случаях токсический мегаколон может возникнуть на фоне урежения стула, что может быть ошибочно расценено как положительная динамика в течении диареи и колита. Нарастающие симптомы задержки газов, дистензии ободочной кишки, раздражения брюшины, лихорадки наряду с появлением выпота в брюшной полости и полости малого таза, гиповолемией, высоким лейкоцитозом, гипоальбуминемией являются типичными признаками этого состояния. При рентгенологическом исследовании обнаруживают значительное расширение ободочной кишки, пневматоз кишечника. Компьютерная томография демонстрирует утолщение стенки толстой

кишки, облитерацию просвета, уплотнение окружающей кишку жировой ткани, асцит. Хирургическое лечение, показанное в этом случае, сопровождается тяжелыми осложнениями и высокой летальностью.

Регистрируемые в последние годы внутрибольничные вспышки инфекции *C. difficile* связаны с BI/NAPI-штаммом и характеризуются более тяжелым течением патологического процесса. Симптомы обычно возникают на 5–10-е сут от начала лечения антибиотиками, хотя описаны случаи появления симптомов на 2-е сут терапии, а также в поздние сроки (до 10 нед после прекращения антибактериальной терапии).

**Легкие формы.** Контаминация тонкой кишки сопровождается снижением ее функции: нарушается полостное пищеварение, усиливаются процессы бактериального гниения и брожения, снижается рН кишечного содержимого, что нарушает активность липазы. Это приводит к появлению стеатореи, образованию нерастворимых мыл, жирных кислот, снижению абсорбции жирорастворимых витаминов и нарастанию эндогенного полигиповитаминоза. Нарушение процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке усиливает газообразование и моторику кишечника, что приводит к формированию упорного диспепсического синдрома. Избыточная продукция органических кислот под действием микробного гидролиза пищевых компонентов сопровождается высокой осмолярностью кишечного содержимого, что выражается метеоризмом, приступообразными распирающими болями в животе и осмотической диареей. Повышенная проницаемость кишечного барьера при дисбиозе ведет к развитию аллергических реакций.

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке может вызывать функциональные нарушения двенадцатиперстной и тонкой кишки (дуоденостаз, дуоденальная гипертензия, синдром раздраженного кишечника, идиопатическая интестинальная псевдообструкция); воспалительные процессы слизистой оболочки, обусловленные длительной контаминацией тонкой кишки и деконъюгацией желчных кислот (дуоденит, энтерит).

*C. difficile*-ассоциированные диареи, характеризующиеся умеренными абдоминальными болями и диареей до 4 раз/сут без общих симптомов и лабораторных сдвигов, не требуют специфической антибактериальной терапии. Как правило, диарея разрешается после отмены антибиотиков или терапии пробиотиками.

**Тяжелые формы.** Более тяжелым вариантом является *C. difficile*-ассоциированный колит, который может протекать в форме колита без псевдомембран либо псевдомембранозного колита. *C. difficile*-ассоциированный колит без псевдомембран протекает по типу системного процесса с лихорадкой, интоксикацией, абдоминалгией, тошнотой, рвотой, с жидким водянистым стулом до 20 раз/сут и признаками дегидратации. Псевдомембранозный колит манифестирует такими же симптомами, но при колоноскопии обнаруживают псевдомембраны. При копроскопии встречаются лейкоциты, эритроциты, обычно реакция на скрытую кровь положительна, иногда имеет место гематохезия.

Наиболее тяжелая форма *C. difficile*-ассоциированного колита — фульминантный колит, который регистрируют в 2–3% случаев. Он ведет к таким серьезным осложнениям, как кишечная непроходимость, токсический мегаколон, перфорация ободочной кишки, перитонит, сепсис. При обследовании пациентов с фульминантным *C. difficile*-ассоциированным колитом обращает на себя внимание выраженная абдоминальная боль, вздутие

живота, обезвоживание, гипотония, высокая лихорадка, возбуждение либо угнетение сознания. Следует подчеркнуть, что токсин А обладает прямым токсическим эффектом на центральную нервную систему, что определяет развитие тяжелой энцефалопатии у пациентов с псевдомембранозным колитом.

Симптомы раздражения брюшины и локальное напряжение мышц, как правило, свидетельствуют о перфорации кишечника. Лабораторные характеристики патологии включают высокий лейкоцитоз (до 40 000) и азотемию. Развитие токсического мегаколона и кишечной непроходимости сопровождается парадоксальным урежением стула. В редких случаях *C. difficile*-ассоциированный колит протекает в форме острого абдоминального синдрома и токсического мегаколона без диареи [7] (табл.).

К нетипичным формам *C. difficile*-ассоциированного колита относят поражение тонкой кишки, энтеропатию с потерей белка, экстраинтестинальные проявления заболевания.

**Диагностика.** ААД, в т. ч. *C. difficile*-ассоциированные диарея/колит, должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие 2 мес. Важным компонентом диагностики и дифференциальной диагностики является тщательная оценка особенностей клинической картины заболевания. В дополнение к клиническим признакам должны быть оценены результаты лабораторных тестов, подтверждающие наличие клостридиальной инфекции. Для *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита характерны: лейкоцитоз до 15000–16000 на 1/мм<sup>3</sup>, а также гипоальбуминемия и азотемиа.

У пациентов с псевдомембранозным либо фульминантным колитом обнаруживают изменения при проведении рентгенологического исследования. При обзорном рентгенологическом исследовании органов брюшной полости можно выявить признаки илеуса, перфорации кишки (свободный газ), пневматоза, мегаколона. Компьютерная томография брюшной полости позволяет обнаружить изменения у 50% больных; наиболее частыми из них являются сегментарное утолщение стенки кишки и асцит, реже встречается облитерация кишки либо ее перфорация.

Наиболее эффективным методом диагностики является идентификация возбудителя в кале путем детекции токсина А при помощи иммуноферментного анализа. Тест-системы для определения токсина А позволяют быстро и качественно осуществить диагностику *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита с показателями специфичности и чувствительности, составляющими 75 и 85%, соответственно. Кроме того, предложены тест-системы для одновременного определения токсинов А и В, преимуществом которых является более точная иммунологическая диагностика инфекции, поскольку от 0,2 до 48% штаммов являются А-токсинегативными, но В-токсин-позитивными.

Эндоскопическая диагностика *C. difficile*-ассоциированного колита представляет опасность ввиду высокого риска перфорации кишки при проведении процедуры, особенно при тяжелых формах поражения. Вместе с тем при наличии псевдомембран колоноскопия служит методом верификации диагноза. Как правило, эндоскопию проводят при необходимости экстренного подтверждения диагноза, при илеусе, а также для исключения других жизнеугрожающих заболеваний кишечника.

**Лечение.** Современные клинические рекомендации, предложенные Американской коллегией гастроэнтерологов, четко регламентируют тактику ведения больных с ААД и *C. difficile*-ассоциированным колитом. У значительного числа пациентов ААД протекает в легкой, самостоятельно разрешающейся форме, в связи с чем не требует специфического лечения и купируется после отмены антибиотиков и/или проведения симптоматического лечения, включающего восполнение жидкости и электролитов. В тех случаях, когда заболевание протекает с явными признаками колита, возникает необходимость в проведении антибактериальной терапии, активной против *C. difficile* [6].

При наличии бессимптомного носительства *C. difficile* специфического лечения не требуется. Рекомендуется прекратить прием антибиотиков и не применять антиперистальтические и антисекреторные средства, способствующие развитию *C. difficile*-ассоциированного колита.

В настоящее время с целью коррекции нарушений микрофлоры кишечника на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии применяют пробиотики, арсенал

**Таблица.** Сравнительная характеристика идиопатической антибиотикоассоциированной диареи и диареи, связанной с инфекцией *C. difficile* [7]

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>C. difficile</i>	Идиопатическая антибиотико-ассоциированная диарея
Наиболее частые «виновные» антибиотики	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Низкая	Высокая
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80% больных	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, лечебные дрожжи	Отмена препарата, антидиарейные средства, пробиотики

которых постоянно пополняется [8]. Под понятием «пробиотики» понимают живые микроорганизмы, которые после принятия внутрь восстанавливают микробный состав кишечника. К ним относят лакто- и бифидобактерии, стрептококки, непатогенные штаммы кишечной палочки и клостридий, грибы *Saccharomyces boulardii*. Не исключено, что само определение «пробиотики» в недалеком будущем может подвергнуться коррекции, поскольку предполагают, что терапевтический эффект может быть достигнут не только посредством живых, но и при помощи погибших микроорганизмов или их составных частей (например, пробиотической ДНК). В связи с этим даже предлагают новое название пробиотиков — «алиментарные фармакобиотики» [9].

Показаниями к применению пробиотиков в комплексном лечении (доказанные эффекты) являются:

- кишечные инфекции;
- воспалительные формы патологии кишечника (язвенный колит и болезнь Крона);
- ААД;
- гастроэнтерологические заболевания (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника);
- ферментопатии (дисахаридазная недостаточность);
- синдром хронических запоров;
- аллергические болезни, в т.ч. пищевая, респираторная и дермато-интестинальная поливалентная аллергия; бронхиальная астма;
- онкогематологические заболевания (лейкозы);
- стрессы;
- урогенитальные заболевания (вагиноз, кольпит, уретрит, эндоцервицит);
- гельминтозы.

**Пробиотики.** Данные метаанализов подтвердили, что пробиотики эффективны для предупреждения ААД [10, 11]. *Lactobacillus GG* продуцируют антимикробные субстанции, которые ингибируют рост *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *C. difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Salmonella*. Лечение пробиотиками начинают после курса антибактериальной терапии и продолжают до 3 мес.

Препаратом первого ряда для лечения *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита легкой и средней степени тяжести является метронидазол, который необходимо принимать энтерально. Существует несколько схем назначения метронидазола: детям до 12 лет — 3 раза/сут по 7,5 мг/кг, с 12 лет и старше суточная доза препарата не отличается от взрослой и составляет 500 мг на прием. Курс лечения — 10–14 дней. Эффективность лечения должна быть оценена через 3–5 сут. Критерии эффективности терапии: урежение стула, улучшение его консистенции, улучшение общего состояния пациента, положительная динамика клинических и лабораторных показателей, отсутствие новых признаков прогрессирования болезни. В противном случае лечение рассматривают как неэффективное, и оно должно быть скорректировано. Следует подчеркнуть, что после достижения клинического эффекта полная нормализация стула может потребовать нескольких недель и даже месяцев.

При плохой переносимости метронидазола, при беременности, тяжелом *C. difficile*-ассоциированном колите препаратом выбора становится ванкомицин. В рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных 20–30 лет назад, продемонстрировали сопоставимую эффективность метронидазола и ванкомицина в отно-

шении *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита при несколько большем числе рецидивов (12 против 7%) при применении ванкомицина. Препарат следует применять в следующих дозах: взрослым — по 0,5–2 г 3–4 раза/сут, детям — по 0,04 г/кг 3–4 раза/сут. Соответствующую дозу приготовить в 30 мл воды и дать пациенту выпить или ввести через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы. Для новорожденных начальная доза должна составлять 15 мг/кг, далее — по 10 мг/кг каждые 12 ч в течение 1-й нед их жизни. Начиная со 2-й нед жизни — каждые 8 ч до достижения возраста 1 мес. Обычная доза для детей старшего возраста составляет 10 мг/кг и вводится внутрь каждые 6 ч. Курсовая терапия ванкомицином проводится в среднем в течение 10 (от 7 до 14) дней.

Многие авторы отмечают, что эффективность невысоких и высоких доз ванкомицина сравнима, и отсутствует необходимость в использовании высоких доз для улучшения эффекта [12]. Особенностью фармакокинетики этого препарата при энтеральном введении является его высокая концентрация в полости кишечника в связи с низкой абсорбцией и всасываемостью. С этим связана и сравнительно хорошая переносимость ванкомицина при энтеральном применении.

Предикторами малоэффективного или неэффективного ответа на антибактериальную терапию (прежде всего на метронидазол) являются тяжелое основное и сопутствующие заболевания, иммунокомпрометированный статус пациента, гипоальбуминемия ниже 2,5 г/л, пребывание в условиях палаты интенсивной терапии, продолжение лечения основного заболевания другими антибиотиками.

В последние годы достаточно активно изучали эффективность других противомикробных средств и препаратов, связывающих токсины, в лечении *C. difficile*-ассоциированной диареи. Установлено, что бацитрацин обладает гораздо более низкой эффективностью по сравнению с общепринятыми средствами и рассматривается как препарат резерва при невозможности применения метронидазола и ванкомицина. Терапевтический эффект тейкопланина сравним с таковым при использовании ванкомицина, поэтому препарат вполне возможен в качестве альтернативы ванкомицину. В зарубежной литературе имеются немногочисленные сведения об эффективности фузидиевой кислоты, но опыт применения этого препарата недостаточен, и он не включен в рекомендации по лечению клостридиальной инфекции. Антипаразитарное средство нитазоксанид, которое нарушает метаболизм анаэробов и обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества в ободочной кишке, продемонстрировало сходную с метронидазолом эффективность у пациентов с *C. difficile*-ассоциированной диареей легкой и умеренной степени тяжести. В настоящее время появилось достаточно много доказательств в пользу того, что рифаксимин, производное рифамицина, обладает высокой активностью в отношении *C. difficile*, включая токсигенные штаммы микроорганизма, вызывающие эпидемические вспышки. Этот препарат плохо всасывается в кишечнике, что обеспечивает его высокую концентрацию в зоне поражения и лимитирует побочные эффекты. Кроме того, в некоторых исследованиях не зарегистрировано формирования резистентности возбудителя к этому препарату, что делает возможным применение рифаксимицина для лечения рецидивов клостридиальной инфекции [1].



Наряду с противомикробными средствами предложено использовать агенты, связывающие микробный токсин. К ним относятся ионообменные смолы (холестирамин и колестипол), обладающие способностью адсорбировать токсин В. Четкие дозировки данных препаратов для детей не установлены. В случае необходимости дозу подбирают индивидуально. Однако применение этих средств лимитировано умеренной степенью тяжести процесса, поскольку при тяжелом колите ионообменные смолы снижают эффективность ванкомицина за счет адсорбции и связывания. Особую сложность представляет лечение больных, у которых применение энтеральных средств невозможно ввиду тяжести их состояния или по иным причинам. Современные рекомендации по лечению клостридиальной инфекции у этой категории пациентов предусматривают описанные ниже мероприятия.

При нетяжелых формах *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита дозу метронидазола для внутривенного введения у детей в возрасте до 12 лет устанавливают из расчета 7,5 мг/кг массы тела (1,5 мл 0,5% раствора метронидазола). При тяжелом течении колита детям с 12 лет: метронидазол по 500 мг 3 раза/сут внутривенно + ванкомицин по 500 мг 4 раза/сут через назогастральный зонд; либо ванкомицин в виде лечебных клизм по 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 4–12 ч.

Назначение пробиотиков в комплексной терапии ААД многие авторы считают вполне оправданным, поскольку эти агенты способствуют восстановлению нормальной кишечной флоры и тем самым препятствуют прогрессированию клостридиальной инфекции [13]. Лечение пробиотиками без применения антибиотиков рекомендовано в легких случаях ААД, протекающей без признаков колита. При умеренной и тяжелой формах ААД, в т. ч. вызванной клостридией, пробиотики рассматривают в качестве дополнения к стандартной терапии *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита.

Линекс относится к группе МИБП-эубиотиков (медицинский иммунобиологический препарат — пробиотик) и является комплексным пробиотическим препаратом, в состав которого входят представители нормальной микрофлоры, выделенные из кишечника здорового человека. Основные штаммы препарата состоят из двух анаэробных микроорганизмов и одного аэробного, что позволяет существенно расширить эффективность средства [14]. Также значительно повышает эффективность входящий в его состав активный компонент лебенин, состоящий из живых лиофилизированных молочнокислых бактерий *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium* и матрикса, устойчивого к действию соляной кислоты, на котором находятся молочнокислые бактерии. Процесс растворения матрикса происходит в тонкой кишке, где в благоприятной среде активируются пробиотические бактерии. Живые молочнокислые бактерии угнетают рост патогенных бактерий и повышают иммунную реактивность организма. Профилактическое и терапевтическое действие препарата при ААД показано в работах с участием взрослых пациентов и детей, получавших антибактериальную терапию [15, 16]. Во всех исследованиях одновременное с антибиотиками применение Линекса позволяло полностью предотвратить или достоверно снизить частоту развития диарейного синдрома [16, 17]. Важно, что выбранные для препарата штаммы отличаются устойчивостью к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, а также соответствуют критериям чувствительности и безопасности

Европейского управления по безопасности пищевых продуктов, что позволяет применять его с первого дня лечения антибиотиками, а также при необходимости раскрывать капсулу и смешивать ее содержимое с водой. Устойчивость пробиотика к антибактериальным препаратам объясняется как природной устойчивостью штаммов, входящих в его состав, к определенным классам антибактериальных препаратов, так и их взаимным синергизмом [18].

Положительный эффект лечения обусловлен тем, что живые бифидобактерии, энтерококки и лактобациллы, входящие в состав препарата Линекс, не поддаются воздействию желудочного сока и остаются стабильными в кишечнике. Они активируются в кишечной среде, высвобождая энзимы. Далее происходит расщепление белков, что способствует образованию кислой среды, препятствующей развитию патогенной флоры, процессам гниения и интоксикации. Кроме того, препарат способствует синтезу витаминов группы В, К, аскорбиновой кислоты, веществ с антибактериальной активностью; выработке желчных кислот и пигментов, повышая тем самым иммунитет организма. Грудным детям и детям в возрасте до 2 лет средство назначают по 1 капсуле 3 раза/сут; детям в возрасте от 2 до 12 лет — по 1–2 капсуле 3 раза/сут с чаем. Продолжительность терапии колеблется от 3 до 4 нед.

**Рецидивы.** Рецидивы инфекции вполне ожидаемы, поскольку применяемые антибактериальные средства эффективны только в отношении вегетативных форм, в то время как споры *C. difficile* после прекращения антибактериальной терапии прорастают в вегетативные формы, которые вновь продуцируют экзотоксины, повреждающие слизистую оболочку ободочной кишки. В этом случае речь идет о персистенции одного токсигенного штамма. Кроме того, возможно повторное заражение (реинфекция) пациента другими штаммами *C. difficile*. Рецидивы обычно регистрируют через 2–8 нед после прекращения этиотропного лечения. При этом число рецидивов может достигать 6 и более (в литературе описан рекорд в 20 рецидивов). По мере развития рецидивов тяжесть заболевания не нарастает, а напротив, несколько ослабевает.

С целью уменьшения вероятности развития рецидивов *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита были апробированы различные терапевтические подходы. Однако на настоящий момент нет такого метода, который может обеспечить полную эрадикацию возбудителя и предупредить возврат диареи. Частота рецидивов колеблется, по разным данным, от 15 до 55%, составляя в среднем 30%. Для уменьшения вероятности развития рецидива предложен метод постепенной отмены ванкомицина со снижением его суточной дозы в зависимости от стартовой. Другой способ предусматривает пульс-терапию ванкомицином в дозе от 125–500 мг через день либо через 2 дня (каждые 2-е или 3-е сут) в течение 3–4 нед.

При ретроспективном анализе разных режимов было установлено, что наилучшие результаты по предупреждению повторных рецидивов получены при использовании режима пульс-терапии ванкомицином (частота рецидивов 14%), несколько худшими оказались результаты лечения с постепенным снижением дозы ванкомицина (31%), а при стандартном режиме лечения частота рецидивов достигала 54% [19].

В настоящее время проходят клиническую апробацию моноклональные человеческие антитела к токсинам

*C. difficile*, связывающие токсины А и В. Возможно, такой подход окажется эффективным в предотвращении рецидивов инфекции [20].

Важными регламентирующими условиями выбора тактики лечения и вида антибиотика в каждом конкретном случае являются степень тяжести колита, невозможность применения энтеральных средств, развитие фатальных осложнений.

Показаниями к хирургическому лечению являются следующие осложнения *C. difficile*-ассоциированного колита: перфорация ободочной кишки, прогрессирование системного воспаления с развитием токсического мегаколона и кишечной непроходимости, несмотря на адекватную антибактериальную терапию. В рекомендациях США 2010 г. [9] не оговорены сроки, в которые надо выполнить колэктомию, но одним из критериев тяжести состояния пациента и возможности проведения оперативного лечения является уровень лактата в крови, который в предоперационный период не должен превышать 5,0 ммоль/л [9].

**Прогноз.** Прогноз при антибиотикотерапии зависит от степени тяжести *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита, характера течения, наличия осложнений. При легком и среднетяжелом течении прогноз благоприятный. Лихорадка обычно исчезает в течение 1–2 сут, а диарея купируется через 5–7 сут от начала этиотропной терапии. При отсутствии серьезных осложнений (перфорация кишки, кишечная непроходимость, токсический мегаколон) практически все пациенты отвечают на проводимое лечение. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся кишечная непроходимость, псевдомембранозный колит, почечная недостаточность.

Таким образом, ААД, и прежде всего *C. difficile*-ассоциированная диарея, остается важной проблемой современного здравоохранения. Появление новых, более вирулентных и резистентных к антибиотикам штаммов *C. difficile* усугубляет ситуацию, поскольку данная инфекция ответственна за фатальные фульминантные формы антибиотикоассоциированного колита, главным образом у пожилых больных. Стандартная терапия метронидазолом и ванкомицином является основным методом лечения *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита, но при этом не страхует от развития рецидивов, которые в среднем регистрируют у 30% пациентов. Рациональная анти-

биотикотерапия, исключая неоправданное применение антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении анаэробной флоры, а также комбинаций противомикробных средств, наряду с профилактикой распространения внутрибольничной инфекции *C. difficile* остаются основными методами профилактики ААД.

Поскольку воздействие антибактериальных препаратов на желудочно-кишечный тракт — это основной фактор риска развития ААД, рациональное применение противомикробных средств считают наиболее важным аспектом профилактики ААД. Установлено, что ограничение использования цефалоспоринов и клиндамицина приводило к уменьшению внутрибольничных вспышек инфекции, вызванной *C. difficile*.

Не менее важным методом профилактики *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита является предупреждение распространения этого возбудителя в условиях стационара. Для этого необходимы тщательное соблюдение санитарно-гигиенических мер со стороны медицинского персонала, изоляция пациентов с диареей, своевременная диагностика *C. difficile*-ассоциированных диареи/колита и адекватное лечение инфицированных пациентов. Что касается методов личной профилактики, то наиболее эффективный способ — мытье рук с мылом для удаления спор с поверхности кожи, в то время как обработка рук спиртом не обеспечивает их удаления.

В последние годы активно рассматривают вопросы профилактики ААД пробиотическими препаратами. Так, в исследование PLACIDE было включено 17 420 пациентов стационарных учреждений в возрасте 65 лет и старше, получавших один или несколько пероральных или парентеральных антибиотиков. Все участники были рандомизированы (в соотношении 1:1 с использованием генерируемой компьютером случайной последовательности чисел) в 2 группы, в одной из которых пациенты принимали полиштаммовый препарат, содержащий лактобациллы и бифидобактерии (общее количество микроорганизмов составляло  $6 \times 10^{10}$ ), а во второй — идентичное по внешнему виду плацебо однократно в течение 21 сут. По окончании исследования не было получено доказательств того, что прием полиштаммового препарата является эффективным методом профилактики ААД [21]. Однако эти данные нельзя переносить на детский и подростковый контингент.

## REFERENCES

1. Bauer M., Kuijper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1067–1079.
2. Bauer T.M., Lalvani A., Fehrenbach J. et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA.* 2001; 285: 313–319.
3. Bauer M et al. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in the Netherlands. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1087–1092.
4. Cohen S.H. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010; 31 (5): 431–455.
5. Clifford L., McDonald et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2442–2449.
6. Loo V.G. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2433–2441.
7. Shul'pekova Ju. O. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2007; 15 (6): 1–6.
8. Shhekina M. I. *Gastrojenterologija* [Gastroenterology]. *Consilium medicum.* 2009; 2: 36–42.
9. Rumjancev V.G. *Farmateka* — *Pharmateca*. 2009; 13: 77–79.
10. Bricker E. et al. Antibiotic treatment for *C. difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD004610.
11. Cremonini F. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 8.

12. Lamontagne F., Labbe A. C., Haeck O. et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann. Surg.* 2007; 245: 267–272.
13. McFarland L. V. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993; 22: 563–577.
14. Zaharenko S. M. *Infektsionnye bolezni — Infectious diseases.* 2007; 5 (1): 47–53.
15. Shherbakov P. L., Nizhevich A. A., Amirova V. R. *Voprosi prakticheskoi pediatrii — Problems of Practical Pediatrics.* 2010; 5 (5): 24–27.
16. Bel'mer S. V. *RMZh — Russian Medical Journal.* 2004; 12 (3): 148–151.
17. Simanenkova V., Il'jashevich I., Konovalova N. *Vrach — The Doctor.* 2010; 3: 46–49.
18. Suhorukova M. V., Timohova M. V., Jejdel'shtejn M. V., Kozlov R. S. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012; 14 (3): 245–251.
19. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 43–50.
20. Babcock G., Broering T., Hernandez H. et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters. *Infect. Immun.* 2006; 74: 6339–6347.
21. Allen S. J., Wareham K., Wang D. et al. 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. *Lancet.* 2013; doi: 10.1016/S0140-6736 (13)61218-0.