



А. К. Дуда, В. А. Бойко, Л. П. Коцюбайло, Н. В. Окружнов  
 Национальная медицинская академия последипломного образования  
 имени П. Л. Шупика, Киев

## Место пробиотиков в комплексной терапии антибиотикоассоциированной диареи

Высокая частота использования антибиотиков, нерациональное и иногда необоснованное их назначение обуславливают появление побочных эффектов, наиболее частыми из них являются аллергические, токсико-аллергические и диспепсические реакции. Кроме того, возможно развитие антибиотикоассоциированной диареи. Существенно повышается риск данных состояний при увеличении длительности антибактериальной терапии, проведении повторных курсов, а также при комбинации нескольких противовоспалительных препаратов. Эффективность применения пробиотиков в качестве средства для предупреждения и лечения антибиотикоассоциированной диареи подтверждена согласно критериям доказательной медицины. Одним из них является пробиотик, который недавно появился на фармацевтическом рынке Украины, — «Лактимак Форте».

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея, лечение, «Лактимак Форте».

**Ш**ирокое и не всегда обоснованное применение антибиотиков часто приводит к развитию ряда осложнений (аллергических и токсических реакций, дисбиоза и др.). Сталкиваясь с проблемой диареи на фоне или после окончания применения антибиотиков, врачи и пациенты склонны связывать ее появление с развитием дисбиоза (рисунок). Последний может сопровождаться суперинфекцией и клинически значимой активацией условно-патогенных энтеробактерий с развитием колита и энтероколита. В зарубежной литературе такие нозологические формы описаны как «нозокомиальный колит», «антибиотикоассоциированный колит» или «колит, ассоциированный с *C. difficile*» [3, 11, 16].

### Факторы, которые связывают с развитием антибиотикоассоциированной диареи [1]

*Факторы, связанные с применением антибиотика*

- Антибиотики широкого спектра действия
  - амоксициллин (амоксициллин/клавулановая кислота)
  - цефалоспорины II и III поколения
  - клиндамицин

- Длительность антибиотикотерапии
  - большая продолжительность
  - повторное лечение
- Комбинация нескольких антибиотиков
- Антибиотики, выводящиеся с желчью

*Факторы, связанные с пациентом*

- Опасный возраст
  - меньше 6 лет
  - больше 65 лет
- Состояние здоровья
  - хронические заболевания желудочно-кишечного тракта
  - тяжелое основное заболевание
  - иммунная недостаточность
- Госпитальные
  - длительность госпитализации
  - хирургические вмешательства
  - вмешательства на желудочно-кишечном тракте

Диарея развивается примерно у 10 % пациентов, получающих антибиотики, а псевдомембранозный колит (ПМК) — у 1 %. До 20 % случаев всех антибиотикоассоциированных диарей (ААД) и 90–100 % ПМК обусловлены инфекцией *C. difficile* (В. А. Малов и соавт., 1996). *C. difficile* — возбудитель наиболее тяжелых форм

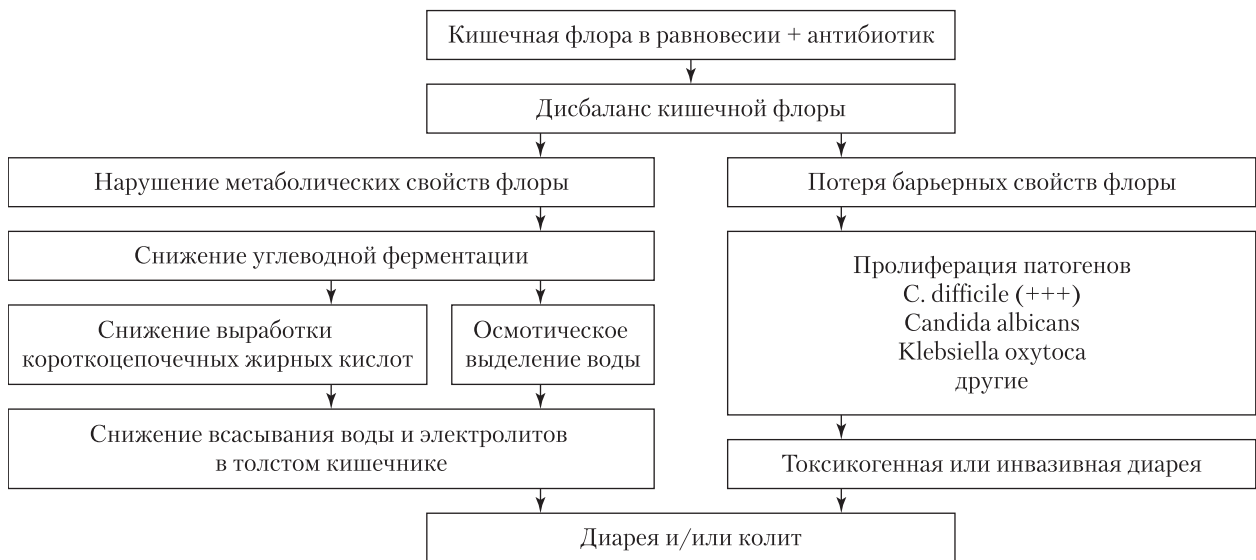


Рисунок. Механизм развития антибиотикоассоциированной диареи [3]

заболевания, вплоть до фульминантного колита и токсической дилатации толстого кишечника [6].

К факторам риска относят: повторные очистительные клизмы, длительное использование назогастрального зонда, оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, продолжительное пребывание пациентов в стационаре. Установлено, что диарея и колит, ассоциированные с *C. difficile*, могут развиваться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях при применении антибиотиков широкого спектра действия [1, 2, 24].

По данным эпидемиологических исследований, доля внутрибольничных инфекций, обусловленных *C. difficile*, неуклонно растет. Наиболее убедительными выглядят показатели в тех странах, где налажена соответствующая лабораторная диагностика. Так, канадские исследователи М. J. Alfa и соавт. (1998) показали, что наиболее серьезная проблема антибиотикоассоциированного колита существует в больницах с количеством коек более 200, в которых частота инфекций *C. difficile* составляет 30,8–40,3 на 100 тыс. больных. Согласно наблюдениям А. Stergachis и соавт. (1984), ПМК у амбулаторных больных при применении антибиотиков *per os* имел место в 1–3 случаях на 100 тыс., в то время как у госпитализированных — в 1 на 100 тыс. в зависимости от профиля стационара [19, 20].

Начиная с 1950-х широкое применение антибактериальных препаратов заставило врачей обратить внимание на серьезные побочные эффекты, возникающие при их приеме, преимущественно в виде поражения кишечника. Применение антибиотиков широкого спектра, таких как

линкомицин и клиндамицин, приводило к возникновению диареи у 10 % больных, а у 1 % вызывало ПМК, для которого характерно язвенно-некротическое поражение кишки с образованием белесоватого налета, напоминающего дифтеритический [5, 17].

В 1935 г. американскими микробиологами I. Hall и E. O'Toole при исследовании кишечной микрофлоры был выделен спорообразующий анаэроб, отнесенный к роду *Clostridium*. Он получил наименование *C. difficile* («трудная» клостридия) из-за сложностей с его выделением и получением чистой культуры. Поскольку данный микроорганизм был выделен из фекалий здоровых новорожденных, его рассматривали как комменсал и патогенные свойства длительное время не изучали [13].

Особое внимание следует обратить на пожилых пациентов, которые подвержены большему риску развития диареи. Это связано с тем, что старение организма сопровождается изменениями в микрофлоре кишечника, что делает пожилых людей более уязвимым к воздействию антибиотиков и других противовоспалительных препаратов. Основные изменения микрофлоры кишечника у них связаны со снижением общей численности и видового разнообразия *Bacteroides* и бифидобактерий, связанных со сниженной амилолитической активностью, а также с увеличением факультативных анаэробов, *Fusobacteria*, клостридий и эубактерий. Кроме того, отмечается снижение образования короткоцепочечных жирных кислот и увеличение протеолитической активности. Все эти изменения могут привести к развитию диареи, выработке токсич-

ных метаболитов, увеличивают риск развития колоректального рака [18, 19, 22].

Дисбиоз кишечника с избыточным ростом *Candida spp.* — частое осложнение антибиотикотерапии и один из наиболее распространенных вариантов дисбиоза кишечника. Количество КОЕ *Candida spp.* в стуле больных с ААД достоверно выше, чем у здоровых лиц. Колонизации кишечника *Candida spp.* способствует лечение антибиотиками с широким спектром действия и анаэробной активностью, применение цефалоспоринов третьего поколения, а также антибиотиков, способных к интенсивной концентрации в собственной пластинке кишечника [8, 9]. Колонизация кишечника микромицетами может привести к кандидемии при наличии следующих факторов риска:

- массивная колонизация кишечника *Candida spp.*;
- первичное повреждение кишечника;
- гипохлоргидрия желудка;
- снижение кишечной перистальтики;
- цитотоксическая химиотерапия.

Микромицеты *Candida spp.*, как типичные возбудители оппортунистической инфекции, проявляют свой патогенный потенциал при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина.

Характерной особенностью инфекции *C. difficile* является значительная вариабельность клинических проявлений: от бессимптомного носительства до развития фульминантных форм энтероколита. Объяснение этого факта заражением штаммами с разной способностью к продукции токсинов не выдерживает критики. Выявление токсина в кале наблюдается также у бессимптомных носителей [4, 17].

Предполагаемые протективные факторы имеют следующие особенности:

- разную чувствительность токсинсвязывающих рецепторов;
- особенности кишечной микрофлоры,
- разную выраженность иммунного ответа макроорганизма.

Имеющиеся данные противоречивы, что мешает разработке эффективных профилактических мероприятий, в том числе вакцинации.

Антибиотикоассоциированная диарея дебютирует в среднем через неделю после начала приема антибактериального препарата (от нескольких часов до 4 нед). Диарея, не ассоциированная с *C. difficile*, не имеет специфических особенностей, проявляется нерезко выраженным послаблением стула с увеличением частоты.

Псевдомембранозный колит — наиболее тяжелая форма инфекции *C. difficile*. Основным

клиническим проявлением заболевания является диарея, в ряде случаев с частотой стула до 15–30 раз в сутки. У большинства пациентов имеют место боли в животе постоянного и/или схваткообразного характера в сочетании с лихорадкой, обычно субфебрильной, но иногда достигающей 40–41 °С. При пальпации органов брюшной полости отмечается умеренная болезненность, преимущественно в подвздошных областях. При проведении лабораторного обследования выявляют лейкоцитоз, количество лейкоцитов составляет 10 000–20 000 кл./мкл. У отдельных больных наблюдается миелоидная реакция с количеством лейкоцитов до 60 000 кл./мкл и резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Вследствие значительной потери белка с калом может иметь место гипоальбуминемия. О воспалительных изменениях в кишке свидетельствует наличие лейкоцитов в кале.

Тяжелое течение ПМК быстро приводит к развитию клинической картины токсического мегаколона. К поздним осложнениям следует отнести электролитный дисбаланс, дегидратацию, развитие безбелковых отеков и др. Перфорация кишки наблюдается очень редко. Не характерны внекишечные симптомы, хотя описаны единичные случаи развития полиартрита с вовлечением крупных суставов.

Диагностические методы можно разделить на две группы:

- направленные на выявление морфологических изменений кишки;
- направленные на обнаружение этиологического фактора.

В настоящее время наблюдается смещение акцента в сторону второй группы методов, которые позволяют при существенно меньшей стоимости и большей безопасности для больного начать этиотропное лечение.

Широко применявшуюся ранее колоноскопию в настоящее время используют редко. Из неинвазивных методов предпочтение отдают компьютерной томографии, которая позволяет определить утолщение стенки кишки и наличие воспалительного выпота в брюшной полости.

Получение копрокультуры *C. difficile* сопряжено со значительными техническими трудностями. Данный метод обладает низкой специфичностью вследствие широко распространенного носительства *C. difficile* среди госпитальных больных и лиц, принимающих антибиотики. В связи с этим диагностическим методом выбора признано выявление токсинов А и В возбудителя в кале [7, 10].

Обязательным условием лечения является отмена антибактериального препарата, вызвавшего

диарею. В 1978 г. исследовательские группы в США и Великобритании сообщили об успешном применении ванкомицина при этом заболевании. До настоящего времени ванкомицин остается препаратом выбора для лечения ПМК. Эффективность его составляет 95–100%. Особенностью ванкомицина является плохая кишечная абсорбция, что подтверждается высокой концентрацией препарата в кале при пероральном приеме. Указанное свойство ванкомицина позволяет ему осуществлять антибактериальное воздействие при ПМК с максимальной эффективностью. В подавляющем большинстве случаев на фоне лечения ванкомицином лихорадка исчезает через 24–48 ч, а к концу 4–5-х суток прекращается диарея. Неэффективность ванкомицина заставляет думать о другой причине диареи, в частности о дебюте неспецифического язвенного колита.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что пробиотики могут предотвратить диарею и развитие дисбиоза путем прерывания патогенетических механизмов ее развития, поддержания микрофлоры кишечника и продолжающейся ферментации углеводов, а также путем конкурентного ингибирования роста патогенных микроорганизмов (Oelschlaeger, 2010). Рассматривают три основных направления действия пробиотиков:

- модуляция иммунной системы хозяина;
- антимикробная активность;
- связывание токсинов.

Среди публикаций следует выделить работу G. Micklefield и соавт. (2014), в которой изучали эффективность *S. boulardii* в профилактике ААД. Проанализировав результаты 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ), отвечавших условиям включения в метаанализ, ученые установили, что эффективность пробиотика составляла от 43,7 до 87,3% (данные 14 РКИ, с включением 4627 пациентов). Метаанализ 5 РКИ с общим количеством пациентов 1076 продемонстрировал достоверное уменьшение риска развития ААД при применении *S. boulardii* с 17,2 до 6,7%. Метаанализ 4 РКИ, в которых пробиотик использовали при проведении эрадикации *H. pylori* (n = 1215), зафиксировал снижение вероятности развития ААД с 12,2 до 5,6%. Основываясь на полученных данных, G. Micklefield и соавт. рекомендуют использовать *S. boulardii* для профилактики ААД.

Проведя углубленный статистический анализ, другие исследователи не стали оценивать эффективность отдельных видов пробиотических бактерий, а проанализировали целесообразность применения пробиотиков как таковых. Подоб-

ный подход использовали R. Pattani и соавт. (2013). В метаанализ, выполненный этими исследователями, вошли результаты 16 РКИ, при этом 4 РКИ были высокого качества, 5 РКИ – среднего, 7 РКИ – низкого качества. Обобщенный анализ результатов РКИ показал, что прием пробиотиков позволяет снизить риск как ААД (относительный риск (ОР) – 0,61), так и *C. difficile*-диареи (ОР – 0,37). Показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для получения одного благоприятного исхода) для ААД – 11, для *C. difficile*-диареи – 14. При проведении подгруппового анализа исследователи отметили, что наиболее значимое снижение указанных показателей имело место в хорошо спланированных исследованиях:

- в РКИ с длительным периодом наблюдения (не менее 4 нед);
- в исследованиях с комбинированной конечной точкой (ААД + *C. difficile*-диарея);
- в РКИ, в которых применяли лактобациллы.

В одном из самых крупных метаанализов, посвященных проблеме профилактики ААД, пробиотики получили высокую оценку. Проанализировав результаты 34 РКИ с общим количеством пациентов 4138, E. J. Videlock и соавт. (2012) установили, что суммарное ОР развития ААД при приеме пробиотика было гораздо ниже, чем при применении плацебо (ОР – 0,53, NNT – 8).

На основании анализа данных доказательной медицины представители Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) в 2011 г. опубликовали Глобальное руководство «Пробиотики и пребиотики». В нем содержатся показания для назначения пробиотиков, вид и дозировка пробиотических штаммов, доказавших эффективность в профилактике ААД (J. Guarner и соавт., 2011). Эксперты Кокрановского сотрудничества, работы которых являются международным стандартом независимой оценки использования научных доказательств, также уделили пристальное внимание этой проблеме.

Широкую известность в медицинском научном мире получили результаты метаанализа, в котором исследовалась целесообразность профилактики ААД с помощью пробиотиков у детей (B. C. Johnston и соавт., 2011). В этот систематический обзор вошли результаты 16 РКИ с общим количеством пациентов 3432. Эксперты Кокрановского сотрудничества отметили, что в РКИ использовали разные штаммы микроорганизмов: *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoccremoris*, *Saccharomyces* и *Streptococcus*. В 9 РКИ применяли препарат, содержащий один пробиотический штамм, в 4 РКИ – комби-

нацию двух пробиотиков, в 2 РКИ — многокомпонентные пробиотические препараты, содержащие от трех до десяти штаммов бактерий.

Эксперты установили, что распространенность ААД при приеме пробиотика была ниже, чем в контрольной группе (9 и 18%;  $n = 2874$ ;  $OR = 0,52$ ). Значительно увеличив размер анализируемой выборки ( $n = 3392$ ), эксперты получили похожие данные: распространенность ААД в группе пробиотика была меньшей, чем в контрольной группе (16 и 18%;  $OR = 0,81$ ). Проанализировав гетерогенность исследований, ученые отметили интересный факт: оказалось, что высокие дозы пробиотиков ( $> 5$  млн КОЕ/сут) более эффективны в профилактике ААД, чем низкие ( $< 5$  млн КОЕ/сут;  $p = 0,010$ ).

По данным РКИ, в которых применяли высокие дозы пробиотиков, распространенность ААД в основной группе составила всего 8%, а в контрольной — 22% ( $n = 1474$ ;  $OR = 0,40$ ). В этих РКИ значение NNT для предотвращения 1 случая диареи было достаточно высоким — 7.

При анализе результатов РКИ, в которых использовали низкие дозы пробиотика, выявленные межгрупповые различия были несколько ниже: распространенность ААД при применении пробиотика составила 8%, а в контрольной группе — 11% ( $n = 1382$ ;  $OR = 0,80$ ).

Экспертами Кокрановского сотрудничества было сделано следующее заключение: несмотря на использование разных пробиотических штаммов, схем и длительности их применения, а также разного качества РКИ, суммарный статистический анализ свидетельствовал о протекторном эффекте пробиотиков в отношении ААД.

В 2012 г. ведущие специалисты Кокрановского сотрудничества представили результаты крупнейшего метаанализа, отбор РКИ для которого осуществляли два независимых эксперта (S. Nempel и соавт., 2012). В этот метаанализ вошли результаты 82 РКИ, в которых для профилактики или лечения ААД использовали разные пробиотические штаммы (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*). Ученые подчеркнули, что в большинстве РКИ применяли лактобациллы в виде монотерапии или в комбинации с другими видами микроорганизмов. Объединенные результаты 63 РКИ с общим количеством пациентов 11 811 продемонстрировали наличие достоверной взаимосвязи между приемом пробиотиков и уменьшением риска ААД ( $OR = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ). Показатель NNT был равен 13. Однако из-за значительной гетерогенности объединенных результатов РКИ и недостаточности до-

казательств ученые не смогли определить, изменяется ли указанная взаимосвязь в зависимости от популяции, характеристики использованного антибиотика или вида назначенного пробиотического препарата. Констатируя, что применение пробиотиков приводит к снижению частоты ААД, эксперты Кокрановского сотрудничества указали на необходимость проведения хорошо спланированных исследований для уточнения, какие именно пробиотики обладают наибольшей эффективностью. Необходимо определить категорию пациентов, нуждающихся в назначении пробиотиков для профилактики ААД при проведении антибиотикотерапии.

Еще один Кокрановский систематический обзор и метаанализ, выполненный под руководством J.Z. Goldenberg (2013), подтвердил эффективность пробиотиков для профилактики ААД у детей и взрослых. Отобрав 1871 РКИ, авторы включили в метаанализ результаты только 31 исследования с общим количеством пациентов 4492. Анализ данных пациентов, завершивших исследование, продемонстрировал, что применение пробиотиков позволяет уменьшить риск ААД на 64% (данные 23 РКИ,  $n = 4213$ ). Распространенность ААД в группе пробиотика составила 2,0%, тогда как в группе плацебо или отсутствия лечения — 5,5% ( $OR = 0,36$ ). Эксперты Кокрановского сотрудничества считают пробиотические штаммы эффективными в профилактике ААД.

Будущие исследования должны включать пробиотические штаммы и дозы с наиболее перспективными доказательствами (например, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*)

В Йельском университете в 2008 г. была создана группа экспертов для изучения и оценки доказательств для использования пробиотиков в здравоохранении. Данные оценивали по следующей шкале:

- А — сильные, позитивные, хорошо проведенные контролируемые исследования в первичной литературе, вся статья доступна;
- В — положительные контролируемые исследования, но наличие некоторых отрицательных данных;
- С — некоторые положительные исследования, но явно недостаточный объем работ по созданию А или В класса.

Группа оценила данные о профилактике ААД у амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов. Было заявлено о классе А для *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*. Доказательства для смеси *L. casei* DN-114001 подвидов *Bulgaricus* и *S. thermophilus* были также хорошие (М. Хиксон и соавт., 2007).

Проведены ряд исследований, которые показали высокую эффективность *Bacillus clausii* при ААД [21].

Для профилактики и лечения ААД также исследованы *Lactobacillus acidophilus* и *L. casei* [12].

В 2011 г. WGO подготовила практические рекомендации, в которых отмечено, что убедительные доказательства эффективности для профилактики ААД имеются для *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, а также для *Bacillus clausii* и *Lactobacillus acidophilus* [10].

Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, вытесняют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, связывают токсины и замещают функции собственной нормальной кишечной микрофлоры в кишечнике. Установлено, что нормальная бактериальная флора человека способна устранить диарею легкой степени, ассоциированную с *C. difficile* (D. G. Teasley и соавт., 1983). Клиническое улучшение обычно наступает через несколько дней после начала антибактериальной терапии. Такое лечение предупреждает появление хронической *C. difficile*-инфекции или другой инфекции, которая может вызвать у части больных хронические нарушения работы желудочно-кишечного тракта — запор, воспалительные и функциональные заболевания кишечника. В исследовании S. Plummer и соавт. (2004) применение пробиотиков способствовало предупреждению ААД, вызванной *C. difficile* в 2,9% случаев по сравнению с 7,25% при применении плацебо. Исследование образцов кала показало 46% токсинпозитивных результатов в группе пробиотиков против 78% в группе плацебо [14, 23].

В настоящее время большое внимание уделяют изучению эффективности препаратов класса пробиотиков, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника [15, 22].

Устранение дегидратации и восстановление электролитного баланса осуществляют параллельно с приемом пробиотиков. Рекомендованная схема условно называется «селективной деконтаминацией кишечника». Условность обозначения определяется тем, что речь идет не об избирательном устранении патогенной микрофлоры, а о полном ее подавлении с последующим восстановлением внутренней экосистемы [14]. С этими задачами успешно справляется пробиотик, который недавно появился на фармацевтическом рынке Украины — «Лактимак Форте», который отличается от представленных в Украине пробиотиков уникальной комбинацией биоэнтросептиков *Saccaromyces boulardi*, *Bacillus clausii* и *Clostridium butyricum*, представите-

лей нормальной микрофлоры *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *B. lactis* и пребиотика — фруктоолигосахаридов, благодаря этому препарат оказывает тройной эффект как биоэнтросептик, пробиотик и пребиотик.

Особый интерес представляет входящая в состав «Лактимака Форте» бактерия маслянокислого брожения *Clostridium butyricum*, которая ферментирует масляную кислоту, являющуюся основным энергетическим субстратом для колоноцитов. Кроме того, масляная кислота выполняет множество функций, в частности участвует в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, предотвращает перекисное окисление и опухолевую дегенерацию колоноцитов. *C. butyricum* препятствует росту высокопатогенных штаммов *C. difficile*, является его антагонистом, используется для профилактики ПМК у стационарных больных во время парентерального введения некоторых антибиотиков. Препарат применяют в Японии с 1963 г. у пациентов с ослабленным иммунитетом, стационарных больных, детей и пожилых лиц.

*S. boulardi* подавляет рост и активное размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и грибов: *C. difficile*, *Salmonella typhi* (*enteritidis*), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Candida krusei* (*pseudotr.*, *albicans*), *Shigella flexneri*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*. Кроме того, он оказывает антитоксическое (обезвреживает клеточные и кишечные токсины, скапливающиеся в просвете кишечника) и антисекреторное действие, уменьшает диарею, оказывает трофическое действие на слизистую оболочку тонкой кишки, усиливает иммунную защиту вследствие повышения продукции IgA и других иммуноглобулинов, оказывает ферментативное действие, повышает выработку ферментов, расщепляющих углеводные компоненты пищи, способствует уменьшению частоты побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии (Y. Vandenplas и соавт., 2005).

*Bacillus clausii* обеспечивает микробный антагонизм — ингибирование роста золотистого стафилококка, энтерококков, *C. difficile*, ротавирусов, способствует синтезу уникального антисептика — дипиколиновой кислоты, обеспечивает синтез каталазы и субтиллизина, активирующих рост лактобактерий, продуцирование амилазы и липазы, обеспечивающих поддержание метаболической активности и нормализацию процессов пищеварения, оказывает иммуномодулирующее действие (модуляция иммунного отве-

та) и способствует выработке пищевой толерантности (С. О. Elson, Cong, 2002).

Доказана высокая эффективность *Bacillus clausii* в профилактике диарейного синдрома, обусловленного применением антибиотиков, в лечении нарушений микрофлоры кишечника при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* [21].

*Bacillus clausii* устойчив к действию антибиотиков: пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов, новобиоцинов, хлорамфеникола, тиамфеникола, линкомицина, изониазида, циклосерина, рифампицина, налидиксовой и пипемидовой кислоты

Бифидо- и лактобактерии нормализуют пищеварительную деятельность желудочно-кишечного тракта, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета, участвуют в синтезе витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты), витамина К, а также незаменимых аминокислот, используя аммиак (детоксикация), разрушают канцерогенные вещества, которые образуют некоторые кишечные микроорганизмы при обмене азота, выполняя, таким образом, роль «второй печени», активируют фагоцитоз, способствуют синтезу лизоцима, интерферонов и цитокинов.

Фруктоолигосахариды стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника, препятствуют возникновению дисбиоза, положительно влияют на функции кишечника и нормализуют стул. Они предупреждают возникновение и развитие гнилостных процессов и избыточного газообразования в кишечнике.

Таким образом, в состав «Лактимака Форте» входят наиболее изученные пробиотические микроорганизмы, показавшие высокую эффек-

тивность и включенные в международные рекомендации.

Благодаря уникальному составу, а также форме выпуска в виде капсулы с замедленным высвобождением содержимого, которая является запатентованной разработкой «Маклеодс Фармасьютикалс ЛТД», «Лактимак Форте» — это препарат для эффективного лечения и профилактики дисбиоза у разных категорий пациентов, как взрослых, так и детей, начиная с 6 лет.

## Выводы

Перед назначением антибиотиков широкого спектра действия необходимо оценить возможные факторы риска.

Появление диареи, признаков эндогенной интоксикации и лейкоцитоза после начала антибиотикотерапии следует считать основанием для целенаправленной диагностики *C. difficile*-ассоциированного колита (псевдомембранозного колита).

При подозрении на развитие псевдомембранозного колита на фоне клинических проявлений острого живота показано целенаправленное уточнение диагноза с использованием лабораторных тестов.

Для профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи показано применение пробиотиков. Предпочтение следует отдать поликомпонентным препаратам, содержащим микроорганизмы, доказавшие свою эффективность для профилактики антибиотикоассоциированной диареи. «Лактимак Форте» — пробиотик выбора для лечения и профилактики антибиотикоассоциированной диареи. Кроме того, его широко используют в лечении дисбиозов, не связанных с приемом антибиотиков.

*Статья опубликована при поддержке представительства «Маклеодс Фармасьютикалс Лимитед» в Украине. Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста — А. Д., В. Б.; сбор материала — А. Д., В. Б., Л. К.; обработка материала — Л. К., Н. О.*

## Список литературы

1. Дуда А.К., Окружнов Н.В. Антибиотико-ассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия // Семейная медицина. — 2012. — № 5. — С. 116—122.
2. Дуда А.К., Окружнов Н.В. Осложнения терапии острых кишечных инфекций и пути их коррекции // Семейная медицина. — 2012. — № 3. — С. 45—50.
3. Дуда А.К., Окружнов Н.В. Псевдомембранозный колит и антибиотикоассоциированная диарея: принципы диагностики и лечения // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 5 (91) — С. 44—49.
4. Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника на фоне антибактериальной терапии и перспективы лечения пробиотиками, устойчивыми к антибиотикам // Антибиотико- и химиотерапия. — 2001. — Вып. 46 (3). — С. 21—25.
5. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клин. микробиол. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 185—197.
6. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 334—339.
7. Bauer M. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands // Clin. Microbiol. Infect. — 2009. — Vol. 15. — P. 1087—1092.
8. Bauer T.M., Lalvani A., Fehrenbach J. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 313—319.
9. Calder P., Hall V. Understanding gut-immune interactions in management of acute infectious diarrhea // Nurs Older People. — 2012. — Vol. 24 (9). — P. 29—37.
10. Cohen S.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infec-

- tious Diseases Society of America (IDSA) // *Infect Control HospEpidemiol.* — 2010. — Vol. 3 (5). — P. 300—310.
11. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 739—750.
  12. Gao X.W., Mubasher M., Fang C.Y., Reifer C., Miller L.E. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — P. 1636—1641.
  13. Hall I., O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis // *Am. J. Dis. Child.* — 1935. — Vol. 49. — P. 390—396.
  14. Hell M., Bernhofer C., Stalzer P. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic // *Benef Microbes.* — 2013. — Vol. 4 (1). — P. 39—51.
  15. Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial // *BMJ.* — 2007. — Vol. 335. — P. 80—88.
  16. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1554—1580.
  17. Lamontagne F., Labbe A.C., Haeck O. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 245. — P. 267—272.
  18. Lembcke E.A. Antibiotic-associated diarrhea: Therapeutic aspects and practical guidelines — an interdisciplinary approach to a common problem // *Praxis.* — 2003. — Vol. 92. — P. 809—816.
  19. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 22. — P. 563—577.
  20. Motzkus-Feagans C.-A., Pakyz A., Polk R. et al. Statin use and the risk of Clostridium difficile in academic medical centres // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 1538—1542.
  21. Nisla E.C., Candelli M., Cremonini F. et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20 (10). — P. 1181—1188.
  22. Pepin J., Valiquette L., Alary M.E. et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity // *CM.* — 2004. — Vol. 71. — P. 466—472.
  23. Vivian G.A., Loo E.A. Predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2433—2441.
  24. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 47. — P. 43—50.

А. К. Дуда, В. А. Бойко, Л. П. Коцюбайло, Н. В. Окружнов

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

## Місце пробіотиків у комплексній терапії антибіотикоасоційованої діареї

Висока частота використання антибіотиків, нераціональне та іноді необґрунтоване їх призначення зумовлюють появу побічних явищ, найчастішими з яких є алергійні, токсико-алергійні та диспепсичні реакції. Крім того, можливий розвиток антибіотикоасоційованої діареї. Істотно підвищується ризик цих станів при збільшенні тривалості антибактеріальної терапії, проведенні повторних курсів, а також при комбінації кількох протизапальних препаратів. Ефективність застосування пробіотиків як засобу для запобігання і лікування антибіотикоасоційованої діареї підтверджено згідно з критеріями доказової медицини. Одним з них є пробіотик, який нещодавно з'явився на фармацевтичному ринку України, — «Лактімак Форте».

**Ключові слова:** антибіотикоасоційована діарея, лікування, «Лактімак Форте».

A. K. Duda, V. A. Boiko, L. P. Kotsyubaylo, N. V. Okruzhnov

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## The place of probiotics in the complex therapy of antibiotic-associated diarrhea

The high frequency of the use of various antibiotics, the irrational and sometimes unjustified appointment of these drugs result in the development of adverse events, the most frequent include dyspeptic, allergic, toxic and allergic reactions. Moreover, the probability exists of the development of antibiotic-associated diarrhea. The risk of these conditions significantly increases with the prolongation of antibiotic therapy, its repeated courses, as well in case of combination of several anti-inflammatory drugs. Criteria of the evidence based medicine provided the conformation if the probiotics' efficacy as agents for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Laktimak Forte* is one of such probiotics, that recently appeared on the pharmaceutical market in Ukraine.

**Key words:** antibiotic-diarrhea medication *Laktimak Forte*. □

### Контактна інформація

Дуда Олександр Костянтинівич, д. мед. н., проф., зав. кафедри інфекційних хвороб  
м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2016 р.