

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* – АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ВЗРОСЛЫХ(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Верховодова Ю.В., Киреев И.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Одной из актуальных проблем фармакотерапии является развитие нежелательных реакций на фоне применения разных фармакологических препаратов, в частности, антибиотиков. Высокая частота использования разнообразных антибактериальных средств, а также нерациональное и порой необоснованное назначение данных препаратов оказывает свой негативный вклад на организм человека в целом. Наиболее частыми неблагоприятными явлениями на фоне проводимой антибактериальной терапии являются аллергические, токсико-аллергические и диспепсические реакции. Кроме того, отдельного внимания заслуживают развитие антибиотик-устойчивых штаммов патогенных микроорганизмов, нарушение микробного баланса и возникновение антибиотик-ассоциированных состояний и осложнений, таких как псевдомембранозный колит. Разработка новых мощных антибактериальных препаратов широкого спектра действия способствует актуализации проблемы дисбактериозов.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является распространенным явлением и регистрируется у 5–25 % пациентов. Ее принято подразделять на 2 варианта: идиопатическую антибиотик-ассоциированную диарею и диарею, обусловленную микроорганизмом *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

Согласно современному определению Всемирной Организации Здравоохранения антибиотик-ассоциированная диарея представляет собой наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 месяцев после применения антибактериальных препаратов. В настоящее время самым значимым энтеропатогеном, вызывающим антибиотик-ассоциированную диарею, считается *C. difficile*, на долю которого приходится до 25 % всех случаев антибиотик-ассоциированной диареи и практически все случаи псевдомембранозного колита.

C. difficile грам-положительная спорообразующая бактерия, не обладающая инвазивными свойствами, обычно передается фекально-оральным путем. Она продуцирует токсины А и В, которые вызывают заболевание, клинически проявляющееся в различной степени: от асимптомного носительства, диареи до колита и псевдомембранозного колита. псевдомембранозный колит определяется острым началом диареи с лабораторным подтверждением наличия токсигенного штамма *C. difficile* или токсина А, В при исключении всех остальных возможных причин диареи.

Уровень заболеваемости *C. difficile* – ассоциированной инфекцией неуклонно растет с 2000 года, особенно у лиц недавно госпитализированных и пребывающих на длительном стационарном лечении. Носительство наблюдается у 5-15% здорового взрослого населения, до 84,4% у новорожденных и здоровых младенцев, до 57% случаев у пациентов, пребывающих на длительном стационарном лечении.

нарном лечении. Заражение в лечебных учреждениях, в основном, происходит путем переноса спор из окружающей среды, через руки, от медицинского персонала и инфицированных больных.

Главным фактором риска является антибиотикотерапия и ее воздействие на организм. Имеют отрицательное значение коморбидные состояния, такие как перенесенное хирургическое вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта, препараты, снижающие кислотность в желудке, в частности ингибиторы протонной помпы, пожилой возраст пациента, перенесенная ранее ААД, длительное пребывание в стационаре, пребывание в отделении интенсивной терапии, иммуносупрессивная терапия, применение назогастрального зонда [1].

До настоящего времени патогенез ААД до конца не изучен. Выделяют три основных механизма развития ААД. Во-первых, антибиотики могут оказывать прямое воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Во-вторых, антибиотики изменяют микробный пейзаж кишечника. Они разрушают бактерии, которые обычно производят бутират, необходимый для эпителиальных клеток толстого кишечника, что приводит к непереваживанию углеводов, эпителиальной дисфункции, повышенной осмотической нагрузке в просвете кишечника и, как следствие, к диарее. Еще одним потенциальным механизмом для ААД является снижение бактериального метаболизма желчных кислот, потому что желчные кислоты оказывают огромное влияние на секреторную функцию эпителия толстого кишечника. Продолжают изучаться механизмы, посредством которых изменения в микрофлоре приводят к повышенной восприимчивости к инфекциям (например, вызванной *C.difficile*). Кроме того, важное значение придается индивидуальным различиям в микробном метагеноме, которые могут играть свою роль в предрасположенности пациентов к диарее, инфекции или тяжелой болезни.

Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника и способствуют росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Все более актуальной становится проблема *C.difficile* инфекции. Это связано с появлением новых высоковирулентных штаммов *C.difficile* (риботипы 027, 078, 106) с высокой резистентностью к фторхинолонам и цефалоспорином 2–3-го поколения, с которыми связывают увеличение частоты и тяжести *C.difficile* – ассоциированной диареи [2]. Она развивается только при снижении колонизационной резистентности нормофлоры кишечника, что способствует адгезии возбудителя к клеткам слизистой оболочки кишечника. Токсин А связывается со специфическими рецепторами на апикальной поверхности эпителиальных клеток, вызывает изменения цитоскелета и повреждение плотных соединений между клетками. Это способствует проникновению внутрь клетки токсина В, его присоединению к базальной мембране, повышению проницаемости сосудов, выбросу нейропептидов (нейротензину, субстанции Р) и провоспалительных цитокинов (лейкотриенов, простагландина Е2, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF α), апоптозу эпителиальных клеток, образованию псевдомембран, гиперсекреции воды и электролитов [3]. В развитии ААД, как правило, реализуется несколько механизмов развития диареи, которые часто взаимосвязаны. Напри-

мер, снижение численности анаэробов в толстом кишечнике может приводить к развитию осмотической, секреторной и инфекционной диареи одновременно.

В настоящее время активно исследуют эффективность пробиотикотерапии для профилактики развития *C.difficile* – ассоциированной диареи.

Эксперты Всемирной Гастроэнтерологической Организации рекомендуют проводить профилактику диареи, вызванной *C.difficile* у взрослых применением штаммов *Lactobacillus casei* DN-114 001 в ферментированном молоке с *Lactobacillus bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus* или *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium bifidum* (Cultech штаммы), или *Saccharomyces boulardii* [4, 5].

Канадское руководство по пробиотическим добавкам с целью профилактики *C. difficile* – ассоциированной диареи рекомендует применять следующие штаммы: *Lactobacillus acidophilus* CL 1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 или *Saccharomyces boulardii* [6, 7, 8, 9, 10].

Эффективность пробиотиков в профилактике ААД связана с непосредственным влиянием на патогены и их токсины, с иммуномодулирующей активностью и с усилением барьерной функции кишечника. При этом только у *Saccharomyces boulardii* выявлена способность продуцировать 54-kDa протеазу, которая непосредственно инактивирует токсины *C.difficile* и блокирует эпителиальные рецепторы для фиксации *C.difficile* [11]. Также *Saccharomyces boulardii* стимулируют выработку иммунного ответа к токсинам А и В *C.difficile* [11]. Выявлено, что *Saccharomyces boulardii* способны защищать клетки кишечника и печени от токсического воздействия антибиотиков (например, клиндамицина), что проявлялось в снижении уровня перекисного окисления липидов, уменьшении инфильтрации нейтрофилов [12]. Кроме того, введение *Saccharomyces boulardii* на фоне приема клиндамицина предупреждало повышение времени транзита по кишечнику, вызванного этим антибиотиком [12].

В метаанализе 19 исследований установлено, что пробиотики снижают риск возникновения ААД на 52 %. Наилучший эффект от применения пробиотиков отмечался в случае их использования в первые 72 ч от начала антибиотикотерапии. Представленные данные получены в исследованиях со следующими микроорганизмами: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*. Выраженность эффекта при использовании разных штаммов различалась незначительно, несмотря на ограниченное количество протестированных штаммов [13].

В другом метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим числом включенных больных 2810 человек оценивалась эффективность пробиотиков для профилактики и лечения ААД [14]. В исследовании было также установлено, что *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* и смеси из двух и более видов пробиотиков в равной степени эффективны в предотвращении возникновения ААД. Средняя суточная доза бактерий в этих исследованиях составляла 3 млрд колониеобразующих единиц (КОЕ), однако в исследованиях с использованием более 10 млрд КОЕ в сутки эффективность пробиотиков была существенно выше. *Saccharomyces boulardii* дозировались из расчета 250–500 мг в сутки [14].

В этом же метаанализе оценивались перспективы использования пробиотиков для профилактики и лечения инфекций, вызванных *C. difficile*. Согласно данным 6 РКИ, риск развития инфекции снижался у людей, принимавших пробиотики. Снижение частоты рецидивов продемонстрировано только при использовании *Saccharomyces boulardii*.

К противоположному выводу пришли авторы Кокрановского сотрудничества [1, 15, 16]. Они проанализировали 4 РКИ, в которых пробиотики использовались вместе с общепринятыми антибиотиками (ванкомицин, метронидазол) для лечения первого эпизода или рецидивов колита у взрослых, вызванного *C.difficile*. К недостаткам всех РКИ следует отнести малое количество включенных больных и невысокий методологический уровень. Статистически значимая польза от применения пробиотиков была установлена только в 1 исследовании с *S.boulardii*. В других РКИ какой-либо пользы от применения пробиотиков выявлено не было. Резюмируя изложенное, авторы заключили, что нет достаточных аргументов в пользу использования пробиотиков вместе с антибиотиками для лечения колита, вызванного *C.difficile*, и нет оснований применять пробиотики с этой целью самостоятельно [1, 15, 16].

Было предпринято мультицентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование (PLACIDE), включившее пациентов 65 лет и старше, которые получали терапию в виде одного и более антибиотиков. Все участники исследования были рандомизированы в 2 группы: получающие мультиштамовые препараты *Lactobacillus acidophilus* (CUL60, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria [NCIMB] 30157; and CUL21, NCIMB 30156) и *Bifidobacterium bifidum* (CUL20, NCIMB 30153) + *Bifidobacterium lactis* (CUL34, NCIMB 30172) (6×10^{10} КОЕ) 1 раз в сутки в течение 21 дня и получающие плацебо. В качестве первичных конечных точек выступали частота развития ААД в течение 8 недель и диареи, вызванной *C. difficile*, в течение 12 недель терапии. Эффективность оценивали с помощью модифицированного анализа intention-to-treat, в который вошли пациенты получившие хотя бы одну дозу препарата. 1470 и 1471 пациентов были включены в анализ в группе применения пробиотиков и группе плацебо соответственно. ААД (включая и вызванную *C. difficile*) встречалась у 10,8% пациентов в группе приема пробиотика и 10,4% в группе применения плацебо. *C. difficile*-ассоциированная диарея была довольно редкой причиной данной патологии и составляла 0,8% в группе приема пробиотика и 1,2% в группе плацебо. Было установлено, что мультиштамовые препараты лактобацилл и бифидобактерий не эффективны в профилактике ААД [17].

Антибиотик-ассоциированная диарея – это новая проблема цивилизации, требующая дальнейшего изучения ее механизмов развития и разработки эффективных средств профилактики ее возникновения. В эпоху современных технологий необходимо их максимально использовать для развития науки. С помощью метагеномики вместе с биоинформатикой возможно изучение взаимодействия кишечной микрофлоры и бактерии и/или пробиотика, что открывает новые горизонты для биологических продуктов нового поколения [18].

Список литературы

1. Christina M. Surawicz, MD1, Lawrence J. Brandt, MD2, David G. Binion, MD3, Ashwin N. Ananthakrishnan, MD, MPH4, Scott R. Curry, MD5, Peter H. Gilligan, PhD6, Lynne V. McFarland, PhD7,8, Mark Mellow, MD9 and Brian S. Zuckerbraun, MD10. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections // Am J Gastroenterol 2013; 108:478–498; doi:10.1038/ajg.2013.4; published online 26 February 2013.
2. Cartman S.T., Heap J.T., Kuehne S.A., Cockayne A., Minton N.P., 2010. The emergence of ‘hypervirulence’ in Clostridium difficile // International Journal of Medical Microbiology. — 2010. — Vol. 300. — P. 387-395.
3. Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic // Beneficial Microbes. — 2013. — № 4(1). — P. 39-51.
4. Francisco Guarner, Aamir G. Khan, James Garisch, Rami Eliakim, Alfred Gangl, Alan Thomson, Justus Krabshuis, Ton Le Mair, Pedro Kaufmann, Juan Andres de Paula, Richard Fedorak, Fergus Shanahan, Mary Ellen Sanders, Hania Szajewska. Пробиотики и пребиотики// Всемирная Гастроэнтерологическая Организация Практические рекомендации. – 2008.
5. Hickson M., D’Souza A.L., Muthu N., Rogers T.R., Want S., Rajkumar C. et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // BMJ. 2007; 335 (7610): 80.
6. Author: Dragana Skokovic-Sunjic BScPhm RPh NCMP, Dr. Vivien Brown MDCM CCFP FCFP NCMP, Dr. Bradley C. Johnston PhD, Iris Krawchenko BScPhm RPh, Dr. John Marshall MD MSc FRCPC AGAF, Dr. Tom Smiley BScPhm PharmD // Clinical Guide to probiotic supplements.-2015.
7. Gao XW, et al. 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(7):1636-41.
8. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea – a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. // Arch Med Sci 2010; 6: 56–64.
9. Johnston BC, Ma SS, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. // Ann Intern Med. 2012.
10. Johnson S, Maziade P, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? // Int J Infect Dis. 2012;16(11):e786-92.
11. McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients // World J. Gastroenterol. — 2010 May 14. — Vol. 16(18). — P. 2202-2222
12. Duman D.G., Kumral Z.N., Ercan F., Deniz M., Can G., Caglayan Yegen B. Saccharomyces boulardii ameliorates clarithromycin- and methotrexate-induced intestinal and hepatic injury in rats // Br. J. Nutr. — 2013. — No 2. — P. 1-7.
13. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (4): 812-822.
14. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U., Malik P., Deb S., Black R.E. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials // Lancet Infect. Dis. 2006; 6 (6): 374-382.

15. Pillai A., Nelson R.L. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults // Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004611.
16. S. B. Debast, M. P. Bauer and E. J. Kuijper on behalf of the Committee // European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection.-2014.
17. Prof Stephen J Allen, Kathie Wareham, Duolao Wang 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. The Lancet, Early Online Publication, 2013 doi:10.1016/S0140-6736(13)61218-0
18. Patel R1, DuPont HL2. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. // Clin Infect Dis. 2015 May 15;60 Suppl 2:S108-21. doi: 10.1093/cid/civ177.