

о нарушении МЛГ: облигатного – за счет низкой концентрации в сперме основного хелатного комплекса тестостерон–кальций, и факультативного – посредством снижения каталитической активности металлоопосредованных ферментов. У пациентов 1-й группы зарегистрирован критически низкий уровень цинка, необходимого для синтеза тестостерона, а также кальция, фосфора и селена.

Проведенное исследование показало, что трудности диагностики и лечения патозооспермии, в том числе у пациентов с варикоцеле, обусловлены недостаточно уточненным представлением о патогенезе указанных нарушений. МЛГ является связующим звеном всех метаболических процессов, протекающих в органах мошонки; изучение указанного гомеостаза и его коррекция позволяют определить патогенетически обоснованную тактику лечения.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Григорян В.А. Нарушения репродуктивной функции у мужчин / Практик. руководство. – М., 2006.
2. Артифексов С.Б., Одинцов А.А., Артифексова А.А. Особенности морфофункциональных характеристик половых клеток у больных варикоцеле // Проблемы репродукции. – 1998; 4: 19–22.
3. Барашков Г.К. Медицинская бионеорганика / М.: Бином, 2011; с. 388–402.
4. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Х. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Ч. I–II // Андрол. и генитальная хир. – 2001; 1: 72–88.
5. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Торопцева М.В. и др. Эффективность лекарственного комплекса, включающего карнитины, при лечении различных нарушений качества спермы // Эффе́кт. фармако́тер. в урологии. – 2009; 3.
6. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е. и др. Половые расстройства у мужчин / М., 2012.
7. Кондаков В.Т., Пытков М.И. Варикоцеле / ООО «Издательский дом ВИДАР-М». – М., 2000; с. 91.
8. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. Т. 2 / М.: Медицина, 1998; с. 207–19.
9. Мазо Е.Б., Корякин М.В. Новое в лечении мужского бесплодия при варикоцеле / М., 1992.
10. Першуков А.И. Динамика изменений эякулята после оперативного и консервативного лечения больных варикоцеле и везикулитом // Укр. химиотер. журн. – 2000; 4: 41–5.
11. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака / Практик. руководство. – М., 2000.
12. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология / СПб.: Медия Пресс. – 1999; с. 260–7.
13. Aydemir B., Onaron I., Kiziler A. et al. Increased oxidative damage of sperm and seminal plasma in men with idiopathic infertility is higher in patient with GSTM1 genotype // Andrologia. – 2010; 8: 213–7.
14. Tirumala Vani G., Mukesh N., Siva Prasad B. et al. Role of GSTM1 polymorphism in oligospermic infertile males // Asian. J. Androl. – 2007; 1: 108–15.

ROLE OF IMPAIRED METAL LIGAND HOMEOSTASIS IN THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL ZOOSPERMIA AFTER SURGICAL TREATMENT FOR VARICOCELE

Professor **P. Glybochko**, MD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **Yu. Alyaev**, MD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **M. Chalyi**, MD; Professor **V. Grigoryan**, MD; Professor **G. Barashkov**, MD; **O. Usacheva** Research Institute of Uro nephrology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives the results of an investigation of inorganic compounds in the ejaculate of patients after surgical treatment for varicocele. Metal ligand homeostasis has been established to reflect the activity of metabolic processes in the scrotal organs; its study and correction will be able to define pathogenetically sound treatment policy.

Key words: varicocele, abnormal zoospermia, metal ligand, antioxidant system.

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор
Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова
E-mail: nvzakharova@mail.ru

Рассматриваются различные патогенетические варианты развития диарейного синдрома, связанного с приемом антибактериальных препаратов. С позиции медицины, основанной на доказательствах, освещены вопросы профилактики и лечения колита, ассоциированного с Clostridium difficile. Акцентируется внимание на рациональном назначении антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, Clostridium difficile, псевдомембранозный колит, пробиотики, антибиотики.

В структуре затрат на медикаменты многопрофильного стационара антимикробные препараты занимают лидирующие позиции. Результаты проведенного в 2012 г. фармакоэкономического анализа внутри группы антибиотиков показали, что более 1/4 всех средств тратится на приобретение цефтриаксона, 18% – на защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) и 19% – на карбапенемы. Назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия у каждого 5-го пациента сопровождается развитием нежелательного побочного действия в виде диареи [1].

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) диагностируется при появлении неоформленного стула (5–7-й тип форм стула по Бристольской шкале) в сочетании с учащенной дефекацией (по оценке самого пациента) в течение 2 или более последовательных дней на фоне антибактериальных средств или в течение 8 нед после окончания их приема [2]. К факторам риска развития диареи относятся использование антибиотиков широкого спектра действия и индивидуальные особенности пациента: пожилой возраст, хронические заболевания, контакт с нозокомиальными (внутрибольничными) патогенами.

ААД может возникать вследствие различных причин. В ряде случаев диарея не является инфекционной и обусловлена прямым или косвенным воздействием антибиотика на моторику кишечника или желчевыводящих путей. Классическим примером может служить мотилюноподобное действие макролидов или развитие билиарного сладж-синдрома на фоне приема цефтриаксона. При таких вариантах диареи клинические проявления исчезают после отмены антибиотика.

Наиболее частой причиной диареи, возникшей у пациентов на фоне применения антибиотиков или после их приема, является нарушение количественного и качественного состава собственной микрофлоры кишки. Знания о микробной составляющей желудочно-кишечной экосистемы у здоровых и больных людей все еще недостаточны. В кишечнике находится 100 трлн бактериальных клеток, содержащих в среднем 600 тыс. генов, представляющих около 100 видов бактерий [3]. Каждый человек обладает индиви-

дуальной «картой» бактериальной среды, определяемой генотипом хозяина и первичной инициализацией при рождении, обусловленной вертикальной передачей от матери к ребенку. У здорового взрослого видовой микробный пейзаж постоянен.

Изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры под влиянием антибиотиков приводят к развитию осмотической или секреторной диареи вследствие нарушения метаболизма короткоцепочечных жирных кислот и желчи. Эти изменения микробного гомеостаза снижают колонизационную резистентность, создают предпосылки к росту патогенной или дисбалансу условно патогенной (диареогенной) флоры. Наибольшую опасность для больного представляет диарея, вызванная токсигенными штаммами *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

C. difficile служит этиологическим фактором нозокомиальной ААД в 15–25% случаев [2, 4]. *C. difficile* является облигатной анаэробной грамположительной спорообразующей палочкой, продуцирующей 2 белковых экзотоксина: токсин А (энтеротоксин TcdA) и токсин В (преимущественно цитотоксин TcdB). Около 4% штаммов способны к выработке бинарного токсина (актинспецифический аденозин дифосфатрибосилтрансфераза CdtB+CdtA), характеризующегося высокой патогенностью [4, 5].

Прием антибиотиков с развитием дисбиотических изменений в кишке является одним из основных факторов, запускающих колонизацию кишки спорами токсигенных штаммов *C. difficile* (эндогенных, обитавших в толстой кишке или попавших туда экзогенно) с последующим активным ростом и переходом в вегетативные формы микроорганизма. Передача *C. difficile* происходит чаще фекально-оральным путем, обычно после транзитной контаминации в лечебных учреждениях или переноса инфекции социальными работниками в амбулаторных условиях. К факторам риска развития заболевания относят пожилой возраст, тяжелые коморбидные состояния, длительное пребывание в стационаре, лечение antimicrobными и иммуносупрессивными препаратами, химиотерапию [2, 4, 6].

Диагноз ассоциированной с *C. difficile* инфекции следует ставить на основании клинико-лабораторно-инструментальных данных. Прежде всего – это появления диареи, рассматриваемые как 3 и более эпизода неоформленного стула в течение 1 сут или нескольких часов. В стуле могут появиться патологические примеси: слизь и скрытая кровь. Мелена или явная кровь в кале возникают редко и характеризуют, как правило, другие патологические состояния либо ассоциируются с крайне тяжелым течением клостридиальной инфекции – псевдомембранозным колитом. Рутинное исследование на клостридиальную инфекцию всех госпитализированных больных нецелесообразно. Однако в случае появления диареи положительный результат тестирования на токсигенный штамм *C. difficile* или выявление токсинов подтверждает диагноз ассоциированной с *C. difficile* инфекции. Диагноз может быть поставлен только на основании типичной фиброколоноскопической (развития контактной кровоточивости, эрозий, язв, псевдомембранозного колита) или гистологической картины. Такие же критерии используются для диагностики рецидива инфекции [4].

Клинические проявления ААД варьируют от боли в животе и диареи легкой степени выраженности до профузной водянистой диареи и псевдомембранозного колита. По нашим наблюдениям, на фоне частого использования

ванкомицина для лечения инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами метициллинрезистентного стафилококка (MRSA), в последнее время участились случаи атипичного течения псевдомембранозного колита. Приведем наблюдение.

Больная Ш., 82 лет, доставлена в стационар после травмы с переломом шейки бедра. В связи с обострением коморбидной бронхолегочной патологии пациентке был назначен цефтриаксон парентерально в сочетании с кларитромицином перорально сразу при поступлении. На фоне лечения антибиотиками состояние пациентки ухудшилось. На 4-е сутки возникла гектическая температура, нарасла интоксикация, что послужило причиной смены антибиотиков каждые 72 ч (ампициллин/сульбактам, имипенем, ванкомицин, тинидазол). На фоне лечения антибиотиками «резерва» у пациентки продолжалась лихорадка, нарастал лейкоцитоз, появился сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм. На 12-е сутки лейкоцитоз составил $53 \cdot 10^9/\text{л}$, на 14-е – $76 \cdot 10^9/\text{л}$. На 16-е сутки пребывания больной в стационаре наступил летальный исход от развившейся полиорганной недостаточности вследствие интоксикации, обусловленной тотальным фибринозным (псевдомембранозным) колитом с токсической дилатацией толстой кишки. Лейкоцитоз достиг $128 \cdot 10^9/\text{л}$. Отсутствие в клинической картине заболевания диарейного синдрома способствовало несвоевременной диагностике и неадекватной тактике ведения крайне тяжелого варианта ААД – ассоциированного с *C. difficile* псевдомембранозного колита [1].

Частота угрожающих жизни осложнений инфекций, вызываемых *C. difficile* (таких, как кишечная непроходимость, перфорация, фульминантный колит, токсический мегаколон и летальный исход), возросла в последние 10–15 лет. Вероятно, этому способствовали появление новых вирулентных штаммов *C. difficile*, постарение населения, широкое применение антибиотиков широкого спектра действия [7, 8]. Новый гипервирулентный штамм *C. difficile* NAP1 (North American pulsed-field type 1) тип В1 риботип 027 по полимеразной цепной реакции (ПЦР) ответствен за развитие нескольких вспышек инфекции в США, Канаде и Европе [9]. Повышение вирулентности штамма NAP1/BI/027 может быть обусловлено делецией 1 пары в позиции 117 гена tcdC, что приводит к усилению способности к спорообразованию, повышению продукции токсинов А и В и, возможно, бинарного токсина. С июня 2008 г. в 9 европейских странах зарегистрированы вспышки инфекции штамма *C. difficile* NAP1/BI/027 типа и в 6 – спорадические случаи заболевания [10].

Другие штаммы, в том числе риботипы 001, 053, 106 и 078, ассоциировались со вспышками в разных странах клостридиальной инфекции с высокой летальностью. Новый гипервирулентный тип 078 штамм стал причиной тяжелых внебольничных инфекций, вызванных *C. difficile*, в Бельгии, Нидерландах, Северной Ирландии и Шотландии [4, 10]. Эпидемических данных о частоте встречаемости гипервирулентных штаммов в России пока не представлено. Однако с учетом высокого уровня туристической активности россиян в ближайшее время в нашей стране можно ожидать появления новых штаммов.

В то же время в Великобритании в последние годы отмечается снижение частоты инфекции *C. difficile*. Так, в 2007 г. среднее количество сообщений о клостридиальной

НАЧИНАЯ КУРС АНТИБИОТИКОВ, НЕ ЗАБУДЬТЕ ПРО ЛИНЕКС®!

Реклама

С ПЕРВОГО ДНЯ
КУРСА
АНТИБИОТИКОВ*



* Линекс® можно применять с 1-го дня курса антибиотиков. Matijak B.B. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex, 2004.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ**

Материал предназначен для медицинских работников.

КОД SP3 RU 1208047478

ЗАО «Сандоз», 123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц», 8-9 этаж,
тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

a Novartis company

 **SANDOZ**

инфекции в течение 1 квартала составляло 13 875 случаев, в 2010 г. оно снизилось на 54% (6341 сообщений), в 2011 г. — на 65% (4833 сообщений) и в 2012 г. — на 73% (3708 сообщений). По мнению экспертов, такое снижение частоты инфекции *C. difficile* в Великобритании частично обусловлено мерами, направленными на усиление надзора за назначением антибиотиков, и вытекающим из этого улучшением контроля инфекций [11].

Особую проблему составляют рецидивы инфекции *C. difficile*, частота которых достигает 20%. После возникновения 1-го рецидива вероятность развития повторных эпизодов клостридиальной диареи в течение нескольких ближайших лет достигает 50–60%. При этом степень тяжести и риск развития осложнений значительно повышаются с каждым рецидивом [12].

Профилактика ААД. Оптимизация политики назначения antimicrobial stewardship program на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам является глобальной стратегией по предотвращению ААД. Необходимо избегать необоснованного назначения antimicrobial препаратов, особенно цефалоспоринов и клиндамицина, использовать минимально достаточные дозы и сочетания antimicrobial препаратов, четко определять длительность курса лечения [4].

Результаты недавно опубликованного метаанализа [13] свидетельствуют о целесообразности одновременного назначения антибиотика и пробиотика с целью профилактики ААД. Такой подход приводит к статистически значимому снижению относительного риска развития ААД на 44%, а клостридиальной диареи — на 71%. Для предотвращения 1 случая ААД необходимо назначить пробиотик вместе с антибиотиком 8 пациентам (NNT=8), что считается стратегией, приемлемой с позиций фармакоэкономики [14].

К пробиотикам относят живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве положительно влияют на здоровье хозяина. Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами [3]. Пробиотический штамм классифицируется родом, видом и α -номерологическим названием. Пробиотики могут быть включены в состав различных продуктов питания, лекарственных препаратов и пищевых добавок. В госпитальных закупках встречаются только пробиотики, зарегистрированные как лекарственные препараты [1].

На рынке представлено большое количество промышленных пробиотиков с широким набором показаний. Тем не менее конкретный клинический эффект связан с определенным штаммом или их комбинацией, а не видом или группой молочнокислых бактерий или грибов. Кроме того, необходимо учитывать дозозависимую штаммоспецифичность эффектов пробиотиков. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов пробиотиков.

При принятии решения об одновременном назначении антибиотика и пробиотика возникает ряд вопросов, касающихся эффективности и безопасности последних.

Эффективность пробиотика при одновременном назначении с антибиотиком определяется резистентностью конкретного штамма к antimicrobial препарату. С одной стороны, пробиотические штаммы не должны уничтожаться

антибиотиками, с другой — в целях безопасности, согласно «Рекомендациям Европейского управления по безопасности продуктов питания (EFSA) по оценке чувствительности бактерий к антибиотикам, имеющим медицинское и ветеринарное значение», штамм пробиотика должен сохранять чувствительность по крайней мере к 2 антибиотикам, применяемым в клинике [15]. В этой связи вероятность жизнеспособности поликомпонентных пробиотиков, содержащих несколько симбиотических штаммов бактерий разных видов, возрастает. Опубликованы результаты европейских исследований, соответствующие критериям EUCAST и CLSI по определению чувствительности промышленных пробиотических штаммов (34 штамма пробиотика *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, 21 штамм микроорганизмов, используемых для ферментирования молочных продуктов), продемонстрировавшие чувствительность большинства штаммов к наиболее часто назначаемым антибиотикам [16]. В связи с этим представляет интерес недавно выполненное исследование, направленное на изучение резистентности пробиотических штаммов, входящих в лекарственный препарат-симбиотик Линекс.

Одна капсула препарата Линекс содержит не менее $1,2 \cdot 10^7$ живых лиофилизированных молочнокислых бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*. Живые молочнокислые бактерии являются нормальной составляющей естественной микрофлоры кишечника и содержатся в пищеварительном тракте новорожденного.

Согласно результатам тестирования, бактерии, заявленные производителем в составе препарата, подтверждены при видовой идентификации методом масс-спектрометрии. Результаты тестирования были воспроизводимы и не зависели от партии препарата. Лактобациллы, входящие в состав препарата Линекс, оказались резистентными к гентамицину, эритромицину, тетрациклину и хлорамфениколу, а энтерококки — к ампициллину и ципрофлоксацину. Резистентность, доказанная в рамках проведенного исследования, позволяет ожидать устойчивости и к другим antimicrobial препаратам данных классов [17]. Кроме того, важнейшим свойством энтерококка является его собственная антагонистическая активность в отношении патогенных бактерий, обусловленная способностью продуцировать короткие пептиды — энтероцины [18]. Эти экспериментальные данные объясняют эффективность Линекса при совместном назначении с 1-го дня антибактериальной терапии, что подтверждено рядом клинических исследований по профилактике ААД [19, 20].

Безопасность пробиотиков, содержащих энтерококк, неоднократно изучалась. Существует крайне низкая вероятность передачи детерминант устойчивости от штамма пробиотика другим индигенным бактериям кишечника вследствие хромосомного расположения генов лекарственной устойчивости. Кроме того, молочнокислые энтерококки, входящие в состав пробиотиков, не адаптированы к длительной персистенции в кишечнике, являясь производственными, элиминируемыми штаммами. Генетическая оценка штаммов энтерококков, выделенных от больных, принимавших пробиотик Линекс, подтвердила, что ни один из них не имел генетических характеристик, свойственных штамму *Enterococcus faecium*, входящему в состав препарата Линекс, а бактерии пробиотического штамма не содержали известных генов патогенности, определяемых с помощью ПЦР [17, 21].

ЛЕЧЕНИЕ ААД

При появлении диарейного синдрома необходимо избегать назначения антидиарейных антиперистальтических препаратов.

В большинстве случаев, включая легкое течение инфекции, вызванной *C. difficile* (частота дефекации <4 раз в сутки, симптомы тяжелого колита отсутствуют), ААД разрешается самостоятельно после отмены системного антибиотика. Если антибиотик нельзя отменить, целесообразно (учитывая результаты бактериологического исследования или на основании логически опосредованного решения) сузить спектр антимикробных препаратов.

Для лечения инфекции *C. difficile* применяется ограниченный перечень антимикробных препаратов. Эффективность различных подходов сравнивали в ходе метаанализа 15 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали 1152 пациента, получавших метронидазол, нитазоксанид, рифаксимин, фидаксомицин, бацитрацин, рифампицин, фузидиевую кислоту, ванкомицин или тейкопланин. Ни один из перечисленных препаратов, кроме тейкопланина, не был лучше ванкомицина [22]. В международные рекомендации по лечению клостридиальной диареи включены метронидазол и ванкомицин [2, 4].

Метронидазол абсорбируется в тонкой кишке, затем попадает в желчь и поступает в воспаленную толстую кишку. Дозы ниже 1500 мг/сут оказались менее эффективными вследствие плохого накопления в кишке. Резистентность *C. difficile* к метронидазолу встречается редко. Недостаточная эффективность связана, скорее, с особенностями фармакокинетики препарата. Большой эффективностью обладают антибиотики группы гликопептидов: тейкопланин (не зарегистрирован в РФ) и ванкомицин, который не абсорбируется из кишечника.

Лечение при 1-м эпизоде и 1-м рецидиве инфекции, вызванной *C. difficile*, определяется тяжестью клинических проявлений.

При легком и среднетяжелом течении предпочтение отдают метронидазолу (по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10–14 дней). Если пероральный прием препарата невозможен, его вводят внутривенно по той же схеме. Ответ на терапию развивается, как правило, после 3 сут лечения. Критериями эффективности являются урежение частоты дефекации и нормализация консистенции стула.

При тяжелом течении колита (температура выше 38,5°C, озноб, лейкоцитоз >15•10⁹/л, палочкоядерные лейкоциты составляют >20% всех лейкоцитов, повышение базового уровня креатинина >50%) лечение проводится ванкомицином по 125 мг 4 раза в сутки [4]. Содержимое флакона в виде разведенного раствора назначают для приема внутрь. Длительность терапии составляет 10–14 дней. В случае тяжелого течения с симптомами осложнений (нестабильная гемодинамика, септический шок, проявления перитонита), назначают комбинированную терапию, включающую ванкомицин (по 500 мг 4 раза в сутки перорально) и метронидазол (по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно). В случае развития явлений кишечной непроходимости к схеме лечения добавляют ректальное введение ванкомицина каждые 6 ч по 500 мг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Длительность терапии составляет 10–14 дней [4].

Лейкоцитоз >50•10⁹/л является неблагоприятным прогностическим признаком и сопряжен с высокой летальностью. В ряде случаев рассматривается вопрос о субтотальной колектомии.

При рецидивах клостридиальной диареи (после повторного проведения основного курса лечения) может быть назначен рифаксимин перорально в дозе 400 мг 2 раза в сутки на 2 нед. В случае частых рецидивов доказана целесообразность сочетания высоких доз ванкомицина с пробиотиком *Saccharomyces boulardii*. Однако назначение сахаромицет может вызывать фунгемию у пациентов с иммунодефицитом, центральным венозным катетером, находящихся в критическом состоянии, что требует взвешенного подхода [4, 23].

В качестве эффективного и безопасного рассматривается еще один метод профилактики рецидивов инфекции *C. difficile* – «фекальная трансплантация»: больному проводят инстилляцию каловых масс, полученных от здоровых доноров [24]. Такой метод лечения требует дальнейшего изучения.

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 [25].

В заключение следует подчеркнуть, что первичная профилактика ААД пробиотиками является разумной стратегией, но, к сожалению, не может гарантировать сохранение нормальной микробиоценоза кишки и колонизационной резистентности микробиоты, хотя достоверно снижает риск осложнений антимикробной терапии. Назначение антибиотиков должно строго регламентироваться показаниями при явной или предполагаемой инфекции, и лишь в некоторых случаях (периоперационная профилактика, профилактика инфекционного эндокардита и др.) препараты могут быть использованы с целью профилактики.

Литература

- Захарова Н.В., Жидков К.П. 2-е Рабочее совещание лидеров стационаров, включенных в проект «Стратегия и тактика использования АМП в ЛПУ России» (тезисы) / М., 22.05.12.
- 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: 1067–79.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. – 2011.
- Stuart 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): 431–55.
- Voth D., Ballard J. Clostridium difficile toxins: Mechanism of action and role in disease // Clin. Microbiol. Rev. – 2005; 18: 247–63.
- Gravel D., Miller M., Simor A. et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian nosocomial infection surveillance program study // Clin. Infect. Dis. – 2009; 48: 568–76.
- Ricciardi R., Rothenberger D., Madoff R. et al. Increasing prevalence and severity of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients in the United States // Arch. Surg. – 2007; 142: 624–31.
- Redelings M., Sorvillo F., Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999–2004 // Emerg. Infect. Dis. – 2007; 13: 1417–9.
- Rasko D. Clostridium difficile healthcare-associated epidemics // Nat. Genet. – 2012; 45 (1): 6–7. doi: 10.1038/ng.2499
- Kuijper E. et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR Ribotype 027 in Europe // Eurosurveillance. – 2008; 13: 7–9. www.eurosurveillance.org
- Lessa F., Gould C., McDonald L. Current status of Clostridium difficile Infection // Clin. Infect. Dis. – 2012; 55: 65–70.
- Hu M., Katchar K., Kyne L. et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection // Gastroenterology. – 2009; 136: 1206–14.

13. Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis // J. Am. Acad. Nurse. Pract. – 2011; 23 (6): 269–74.

14. Videlock E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012; 35 (12): 1355–69.

15. Technical guidance prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on the update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance // EFSA J. – 2008; 732: 1–15.

16. D'Aimmo M., Modesto M., Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and Bifidobacterium spp. isolated from dairy and pharmaceutical products // Int. J. Food Microbiol. – 2007; 115 (1): 35–42.

17. Сухорукова М.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В. и др. Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика «Линекс» // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2012; 14 (3): 248–51.

18. Klaenhammer T. Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria // FEMS Microbiol. Rev. – 1993; 12: 39–85.

19. Lidbeck A., Gustafsson J., Nord C. Impact of Lactobacillus acidophilus supplements on the human oropharyngeal and intestinal microflora // Scand. J. Infect. Dis. – 1987; 19 (5): 531–7.

20. Симаненков В., Ильяшевич И., Коновалова Н. Пробиотическая терапия в комплексном лечении пневмонии // Врач. – 2010; 3: 46–9.

21. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. – М., 2007.

22. Nelson R. et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011; 7 (9): CD004610.

23. Enache-Angoulvant A., Hennequin C. Invasive Saccharomyces infection: a comprehensive review // Clin. Infect. Dis. – 2005; 41: 1559–68.

24. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // Clin. Infect. Dis. – 2003; 36: 580–5.

25. 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: 6339–47.

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA: PATHOGENESIS, TREATMENT

Professor **N. Zakharova**, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

The paper considers different pathogenic variants of diarrhea syndrome associated with the use of antibacterial drugs. It deals with the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated colitis in the context of evidence-based medicine. Attention focusses on the rational use of antibiotics.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, Clostridium difficile, pseudomembranous colitis, probiotics, antibiotics.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛУДКА

А. Черноусов, академик РАМН, профессор,
Н. Гагарина, кандидат медицинских наук,
В. Левкин, кандидат медицинских наук,
В. Заводнов, кандидат медицинских наук,
Е. Фоминых, доктор медицинских наук,
А. Егоров, доктор медицинских наук, профессор,
С. Харнас, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Хоробрых, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Вычужанин, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: vichy@list.ru

С 2009 по 2010 г. мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с построением мультипланарных реформаций и динамических видеофайлов была выполнена 49 больным раком желудка (РЖ). Динамическую МСКТ выполняли на 320-срезовом томографе Тошиба с шириной детектора 16 см и возможностью объемного динамического сканирования. У 16 пациентов произведена виртуальная эндоскопия. Динамическая МСКТ позволила выявить опухолевое поражение желудка у 47 из 49 больных. Чувствительность МСКТ в выявлении РЖ составила 96%, специфичность – 100%. Возможность выявления РЖ зависит от глубины инвазии опухоли: при T1 она составила 73%, при более распространенных формах – 100%. Виртуальное эндоскопическое исследование характеризуется высоким качеством изображения; при внутрипросветном росте опухоли оно не уступает традиционной видеоэндоскопии. Возможности применения динамической МСКТ, в том числе в режиме виртуальной эндоскопии, в качестве скринингового метода нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: первичная диагностика рака желудка, динамическая МСКТ при раке желудка.

Несмотря на наметившуюся за последние десятилетия тенденцию к снижению частоты рака желудка (РЖ) во многих странах мира, он продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний и является одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных новообразований [2, 4]. Между тем известно, что успех лечения больных РЖ зависит в первую очередь от своевременной диагностики [8].

Основными методами, позволяющими выявить опухолевое поражение желудка и подтвердить диагноз, являются эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) с биопсией и рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта методом двойного контрастирования. Последовательное применение именно этих 2 способов следует считать «золотым стандартом» в диагностике РЖ.

По мере появления новых технологий лучевой диагностики и совершенствования имеющихся (УЗИ, эндо-УЗИ,