



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2}, Л.Х. Индейкина¹, И.Н. Войнован¹,
Е.А. Сабельникова, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Войнован И.Н., Сабельникова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-52-57

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является одним из частых осложнений антибактериальной терапии. В 10–30% случаев ААД обусловлена *Clostridium difficile*, в 80–90% – другими микроорганизмами. *C. difficile* вызывает псевдомембранозный колит.

В отсутствие своевременной диагностики и патогенетической терапии заболевание приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Для предупреждения ААД необходимо оптимизировать применение антибактериальных препаратов и разработать схемы профилактики.

В статье описана роль пробиотических препаратов как для профилактики, так и для повышения эффективности терапии на примере лечения инфекции *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, микробиота, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, пробиотики

Широкое использование антибактериальных средств привело к увеличению числа побочных эффектов. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относятся желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и диарея, обусловленные негативным влиянием антибиотиков на слизистую оболочку кишечника и кишечную микробиоту. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) возникает, когда антибиотик нарушает экологию кишеч-

ной микробиоты, изменяя разнообразие и количество бактерий в кишечнике. Такие изменения могут повлиять на способность резидентной микробиоты противостоять инвазии патогенных микроорганизмов или разрастанию видов условно патогенных микроорганизмов, которые эндогенно присутствуют в микробиоте [1, 2].

ААД диагностируется при возникновении трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последо-

вательных дней на фоне приема антибактериальных препаратов или на протяжении восьми недель по его окончании [3].

Заболеваемость ААД среди детей составляет 5–30% [4], среди взрослых – 5–70% [5, 6] и зависит от конкретного типа антибиотика, состояния здоровья пациентов и воздействия патогенных факторов.

К антибиотикам, наиболее часто вызывающим ААД, относятся цефалоспорины, клиндамицин, пенициллины широкого спектра действия и фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин и левофлоксацин. В 8–26% случаев ААД развивается при использовании клиндамицина или линкомицина, до 9% – при лечении пенициллинами, в основном амоксициллином и ампициллином [7].

ААД может возникнуть через несколько часов после приема антибиотика или спустя несколько месяцев после его прекращения [8]. ААД может быть инфекционной природы (патоген-специфической) и неинфекционной (идиопатической).

10–33% всех случаев ААД связано с *Clostridium difficile* [9, 10]. В 80–90% ААД вызывают другие бактериальные патогены, включая *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*



и *Klebsiella oxytoca* [11]. Например, грамположительный спорообразующий анаэроб *C. perfringens* может вызывать многочисленные заболевания, включая пищевые отравления, газовую гангрену, некротические энтериты, синдром внезапной смерти и энтеротоксемию [12].

У большинства пациентов инфекция *C. difficile* вызывает заболевание легкой и умеренной степени, но в ряде случаев могут развиваться тяжелые формы, такие как псевдомембранозный колит, или даже осложненные токсическим мегаколоном [13]. Подобное состояние достаточно редкое (< 5%), но характеризуется высокой смертностью (35–50%) [14].

За последнее десятилетие уровень заболеваемости *C. difficile* резко возрос во всем мире как по частоте, так и по степени тяжести. В дополнение к антибиотикотерапии широкого спектра выявлено множество других потенциальных факторов риска инфекции *C. difficile* (пожилой возраст, женский пол, сопутствующие заболевания, госпитализация, длительное пребывание в стационаре, иммуносупрессивная терапия и применение ингибиторов протонной помпы) [11].

Патогенез ААД обусловлен нарушением нормальной микрофлоры, что приводит к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины и энтеротоксины [15]. Бактериальные токсины снижают активность мембранных пищеварительных ферментов в тонкой кишке, что приводит к нарушению переваривания. Колонизация тонкой кишки условно патогенной флорой способствует деконъюгации желчных кислот и нарушает метаболизм углеводов. Макролидные антибиотики, прежде всего эритромицин, стимулируют синтез мотилина, усиливающий перистальтическую активность. Токсины *C. difficile* вызывают воспалительный ответ за счет рекрутирования нейтрофилов и мастоцитов, выделяющих цитокины. Как следствие – образование псевдомембран.

Данные механизмы приводят к развитию диарейного синдрома, нарушению целостности кишечного эпителия и воспалению [16, 17].

В настоящее время принята следующая классификация: ААД без признаков колита, антибиотик-ассоциированный колит и псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*. В свою очередь колит, вызванный *C. difficile*, подразделяют на диарею без колита, колит без псевдомембран, псевдомембранозный и фульминантный колит [18].

Антибиотик-ассоциированные состояния должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие два месяца. Важным компонентом диагностики и дифференциальной диагностики является тщательная оценка особенностей клинической картины заболевания.

С целью диагностики колитов, связанных с *C. difficile*, используют лабораторные методы исследования, направленные на выявление продуктов жизнедеятельности бактерий в образцах кала. Согласно международным рекомендациям, предпочтительны двух- и трехступенчатые алгоритмы. В качестве скрининга рекомендован иммуноферментный анализ на выявление токсинов *C. difficile* А и В (чувствительность метода – 75–95%), а также глутаматдегидрогеназы. Этот метод используется реже, однако его чувствительность превышает 90%. Кроме того, используется высокочувствительный метод полимеразной цепной реакции [3]. Эндоскопическое исследование с оценкой гистологического материала считается достоверным методом диагностики псевдомембранозного колита при наличии типичных изменений в толстой кишке.

Основной принцип лечения идиопатической ААД заключается в отмене антибактериальных препаратов. При необходимости назначают антидиарейные средства, а также средства для коррекции дегидратации, пробиотики, спо-

собствующие восстановлению нормальной микрофлоры кишечника. Основными препаратами для лечения инфекции *C. difficile* являются метронидазол и ванкомицин с различными режимами введения. Пероральный прием позволяет поддержать максимальную концентрацию в просвете кишки.

С учетом актуальности проблемы продолжается поиск новых эффективных препаратов. В литературе описано применение фидаксомицина и тигециклина, биологических препаратов и др. [19].

Иногда наблюдаются рецидивы заболевания, связанные с прорастанием спор *C. difficile* в вегетативные формы после прекращения антибактериальной терапии. Используемые для лечения антибактериальные средства эффективны только в отношении вегетативных форм. По данным литературы, рецидив встречается в 15–25% случаев в течение двух месяцев после первоначального эпизода [20].

Для уменьшения вероятности развития рецидива предлагается использовать метод постепенной отмены ванкомицина со снижением его суточной дозы в зависимости от стартовой или пульс-терапии ванкомицином в дозе от 125–500 мг через день либо через два дня (каждые вторые-третьи сутки) в течение трех-четырех недель.

Как показал ретроспективный анализ разных режимов, наилучшие результаты по предупреждению повторных рецидивов связаны с режимом пульс-терапии ванкомицином (частота рецидивов – 14%). Несколько ниже результаты лечения с постепенным снижением дозы ванкомицина (31%). При стандартном режиме лечения частота рецидивов достигает 54% [8].

Для лечения рецидивирующей формы инфекции *C. difficile* предлагается трансплантация фекальной микробиоты. Впервые это было описано В. Eisman в 1958 г. при лечении псевдомембранозного энтероколита. Первое рандомизированное ис-

гастроэнтерология



следование, результаты которого были опубликованы в 2013 г., продемонстрировало эффективность инфузии донорского кала в двенадцатиперстную кишку через назодуоденальную трубку у пациентов с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*. Согласно полученным результатам, в отношении лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile* трансплантация донорского кала значительно эффективнее, чем использование ванкомицина [21]. Механизм, объясняющий высокую эффективность трансплантации фекальной микробиоты, является многофакторным и не до конца изучен [22, 23].

Прогноз при антибиотикотерапии зависит от степени тяжести *C. difficile*-ассоциированных диарей/колита, характера течения, наличия осложнений. При легком и среднетяжелом течении прогноз благоприятный. В отсутствие серьезных осложнений, таких как перфорация кишки, кишечная непроходимость, токсический мегаколон, практически все пациенты отвечают на проводимую терапию.

Наиболее частой причиной ААД в практике гастроэнтеролога является лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Стандартная тройная терапия, включающая в себя кларитромицин, амоксициллин или метронидазол, а также ингибитор протонной помпы, в течение 14 дней остается золотым стандартом в лечении инфекции *H. pylori* [24]. Несмотря на первоначальные успехи семидневной стандартной тройной терапии, в период с 2009 по 2014 г. отмечалось постоянное снижение уровня эрадикации *H. pylori* как у взрослых, так и у детей – с 75 до 55% [25]. Основными причинами снижения эффективности терапии стали возрастающая резистентность к антибиотикам и плохое соблюдение режима лечения вследствие развития побочных эффектов (тошнота, рвота и диарея, вызванные антибиотиками) [26]. Развитие

побочных эффектов вынуждает пациентов прерывать курс антибактериальной терапии, что приводит к неэффективности лечения и развитию резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Эрадикационная терапия обычно переносится хорошо. Тем не менее все компоненты тройной эрадикационной терапии *H. pylori* являются потенциальными факторами риска развития инфекции *C. difficile*. Однако о тяжелых побочных эффектах, таких как псевдомембранозный колит, после эрадикационной терапии сообщалось крайне редко [13].

Таким образом, при назначении схем лечения инфекции *H. pylori* врач сталкивается с рядом проблем. Ключом к их решению является разработка профилактических мер. В связи с этим предлагается использовать пробиотические добавки как для профилактики ААД, так и для повышения эффективности лечения. Применение пробиотиков способно повысить переносимость лекарственных средств и приверженность пациентов лечению.

В последние годы активно рассматривают вопросы профилактики ААД пробиотическими препаратами. 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 [27, 28]. Пробиотики в отсутствие антибиотиков рекомендуют использовать в легких случаях ААД, протекающей без признаков колита. При умеренной и тяжелой форме ААД, в том числе вызванной клостридией, пробиотики рассматривают в качестве дополнения к стандартной терапии *C. difficile*-ассоциированной диарее [29]. Эксперты консенсуса Маастрихт V отметили положительный эффект отдельных пробиотиков в снижении частоты и выраженности побочных эффектов во время проведе-

ния эрадикационной терапии. При этом снижение частоты ААД на фоне приема пробиотиков способствует повышению приверженности пациентов лечению [24].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [30].

Основное преимущество пробиотиков заключается в том, что они способствуют поддержанию сбалансированной микробиоты и, следовательно, создают благоприятную среду для кишечника. Кроме того, пробиотики поддерживают здоровье пищеварительного тракта и иммунной системы [31].

Положительное влияние пробиотиков на здоровье кишечника при различных состояниях (антибиотик-ассоциированная и инфекционная диарея, синдром раздраженного кишечника, некротический энтероколит и т.д.) оценивали в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований [32]. Пробиотики противодействуют болезнетворным микроорганизмам, конкурируя с патогенами за питательные вещества и места адгезии на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в процессе конкурентного связывания. Пробиотики также могут снижать патогенность за счет вмешательства в передачу сигналов между бактериями путем деградациии молекул. Кроме того, прямой антагонизм может возникнуть в результате производства бактериоцинов или метаболитов, обладающих антимикробной активностью в отношении патогенных микроорганизмов. Наконец, пробиотики способны модулировать и стимулировать местные и системные иммунные реакции [33].

Наиболее изучены *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces*. Показано, что некоторые виды *Lactobacillus* модифицируют иммунный ответ, уменьшая уровни провоспалительных цитокинов,



стимулируют секрецию муцина, подавляют рост патогенных бактерий и ингибируют адгезию *H. pylori* к эпителию желудка. *L. salivarius* уменьшает секрецию интерлейкина (ИЛ) 8 эпителиальными клетками желудка, *L. acidophilus* инактивирует пути воспаления Smad7 и NFB, а *L. bulgaricus* ингибирует активацию сигнального пути TLR4 и продукцию ИЛ-8. *L. acidophilus* содержит аутолизин, белковое соединение и антибактериальное вещество, которое высвобождается после лизиса клеток. *L. reuteri* продуцирует реутерин, который подавляет рост бактерий, а также ингибирует бактериальную адгезию и колонизацию путем связывания спиральной бактерии с гликолипидными белковыми рецепторами [34, 35].

Состав микробиоты различается у детей и взрослых в разные периоды жизни. Межиндивидуальные различия обнаружены в микробном составе на уровне рода и вида. Например, установлено, что микробиота фекалий детей бактериологически менее сложная. В то же время с пожилым возрастом ассоциируются уменьшение бифидобактерий и увеличение разнообразия видов бактерий. Предполагается, что изменения в микробном составе кишечника с возрастом могут изменять метаболическую способность микробиоты кишечника, что очень важно для возникновения заболеваний [36].

Появляется все больше доказательств того, что лактобациллы и бифидобактерии, населяющие ЖКТ, развивают антимикробную активность, которая участвует в защите хозяина.

Эффективность пробиотиков может зависеть от вида, дозы и заболевания, а продолжительность терапии – от клинических показаний. Отмечено, что дозировка 5 млрд колониеобразующих единиц или более в день значительно эффективнее более низкой дозировки [37].

Систематический обзор и метаанализ 31 рандомизированного контролируемого исследования

с участием 8672 пациентов продемонстрировали, что пробиотики эффективны в профилактике ААД и снижают риск клостридиальной инфекции на 60% [38].

Каждый пробиотический штамм имеет уникальный механизм действия, который может быть более или менее эффективным в качестве профилактики ААД. Пробиотик *L. rhamnosus* GG эффективно предотвращает диарею, связанную с антибиотиками, у детей и взрослых и снижает риск развития ААД у пациентов, получавших антибиотики, с 22,4 до 12,3% [5].

Кокрейновский обзор пробиотиков для профилактики ААД у детей (23 исследования, 3938 участников) показал, что в группе пробиотиков по сравнению с группой контроля реже наблюдалась диарея, вызванная антибиотиками. Обзор показал эффективность *L. rhamnosus* или *S. boulardii* в количестве от 5 до 40 млрд колониеобразующих единиц в день. Побочные эффекты отмечались редко [39].

Данные об эффективности пробиотиков в качестве дополнения к антибиотикотерапии для улучшения эрадикации *H. pylori* противоречивы. Метаанализ девяти РКИ с участием 1163 детей и взрослых показал, что использование пробиотиков, содержащих лактобациллы, в качестве дополнения к антибиотикам увеличивает эффективность эрадикации *H. pylori* по сравнению с группой контроля [40]. Однако, согласно метаанализу 21 рандомизированного клинического исследования с участием 3452 взрослых пациентов, пробиотики в качестве дополнения к антибиотикам не улучшают эрадикацию инфекции *H. pylori* (отношение шансов 1,44; 95%-ный доверительный интервал 0,87–2,39) по сравнению с плацебо [41]. Тем не менее при добавлении пробиотиков в схемы эрадикации значительно снижается количество побочных эффектов, включая тошноту, рвоту, боль в эпигастриальной области и диарею [27, 34].

Наряду с пробиотиками пребиотики также благотворно влияют на микробный состав ЖКТ, избирательно стимулируя рост и активность одной или ограниченного числа бактерий в толстой кишке [42].

В настоящее время все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики. Перспективность их использования для профилактики и лечения ААД, а также возможность применения в схемах лечения инфекции *H. pylori* изучается. Эффективность терапии может зависеть от типа штамма и количества штаммов в пробиотике, дозы, продолжительности лечения и т.д.

Разработанный компанией Protexin мультипробиотик Bio-Kult (Великобритания), зарегистрированный в России под названием БАК-СЕТ, применялся во многих исследованиях компании, в основном у детей с заболеваниями ЖКТ, атопическим дерматитом и пищевой аллергией. С учетом возрастных особенностей состава кишечной микробиоты пробиотический комплекс выпускают в двух сбалансированных формах – БАК-СЕТ Беби и БАК-СЕТ Форте. БАК-СЕТ Беби содержит семь штаммов микроорганизмов – *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, а также наиболее оптимальный для пищеварения детей раннего возраста пребиотик (фруктоолигосахариды из инулина), усиливающий действие пробиотических бактерий. Разрешен к применению у детей с рождения. В состав БАК-СЕТ Форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях – *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *S. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, что позволяет им достигать толстой кишки без потери активности и жизнеспособности.

У пациентов гастроэнтерологического профиля мультипробиотик БАК-СЕТ исследовался ком-

гастроэнтерология



панией Protexin при синдроме раздраженного кишечника с диареей, ААД, возникшей на фоне эрадикации *H. pylori*, а также при метаболическом синдроме и ожирении. В исследовании препарата БАК-СЕТ, проведенном под руководством доктора Э. Харпера, 66 детям в возрасте от трех до 14 лет назначали эрадикационную терапию *H. pylori*. Добавление мультипробиотика к тройной терапии существенно повысило эффективность эрадикации – до 90% (в группе без пробиотика – 70%) ($p = 0,04$). Кроме того, в группе пациентов, не получавших мультипробиотик, возникли нежелательные явления (тошнота и рвота – 27%, диарея – 24%). На фоне терапии

с включением мультиштаммового пробиотика нежелательные явления возникли лишь в 6% случаев [43].

Новая концепция пробиотиков – мультипробиотики. Их мультивидовой состав обеспечивает микробное разнообразие, повышая биологическую активность за счет синергии разных видов бактерий.

Таким образом, развитие ААД ограничивает возможность антибактериальной терапии, в том числе для эрадикации *H. pylori*, при проведении которой используются высокие суточные дозы двух антибиотиков в течение 14 дней. Это послужило толчком к интенсивному проведению исследований

преимуществ использования разных пробиотиков в качестве дополнительного компонента в схемах эрадикационной терапии. Опубликованные данные гетерогенны и во многом определяются свойствами штаммов пробиотиков. Результаты большинства исследований демонстрируют преимущества этой стратегии, прежде всего для снижения частоты и выраженности нежелательных явлений антибактериальной терапии. В качестве одного из перспективных рассматривается мультипробиотический препарат БАК-СЕТ, доказательная база эффективности которого расширится в ходе дальнейших исследований. ●

Литература

1. Keeney K.M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.C., Finlay B.B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease // *Annu. Rev. Microbiol.* 2014. Vol. 68. P. 217–235.
2. Francino M. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 6. ID 1543.
3. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 4. P. 478–498.
4. Alam S., Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children // *Indian Pediatr.* 2009. Vol. 46. № 6. P. 491–496.
5. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 42. № 10. P. 1149–1157.
6. Vidlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 12. P. 1355–1369.
7. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.И. Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 8. С. 19–21.
8. Wiström 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. Vol. 47. № 1. P. 43–50.
9. Kim Y.J., Kim S.H., Ahn J. et al. Prevalence of Clostridium perfringens toxin in patients suspected of having antibiotic-associated diarrhea // *Anaerobe.* 2017. Vol. 48. P. 34–36.
10. Elseviers M.M., Van Camp Y., Nayaert S. et al. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals // *BMC Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. ID 129.
11. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20. Suppl. 2. P. 1–26.
12. Kiu R., Hall L.J. An update on the human and animal enteric pathogen Clostridium perfringens // *Emerg. Microbes Infect.* 2018. Vol. 7. № 1. P. 141.
13. Trifan A., Girleanu I., Cojocariu C. et al. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 42. P. 7476–7479.
14. Guery B., Galperine T., Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments // *BMJ.* 2019. Vol. 366. ID 14609.
15. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment // *Future Microbiol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 563–578.
16. Белоусова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея и антибиотикоассоциированные колиты // Альманах клинической медицины. 2014. № 33. С. 39–47.
17. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation // *J. Innate Immun.* 2012. Vol. 4. № 2. P. 149–158.
18. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 1. С. 102–108.
19. Guery B., Menichetti F., Anttila V.J. et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial // *Lancet Infect. Dis.* 2018. Vol. 18. № 3. P. 296–307.
20. Kelly K.P. Can we identify patients at high risk for recurring Clostridium difficile infection? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18. Suppl. 6. P. 21–27.
21. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 5. P. 407–415.
22. Hui W., Li T., Liu W. et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent C. difficile infection: an updated



- randomized controlled trial meta-analysis // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0210016.
23. Tariq R., Pardi D.S., Bartlett M.G., Khanna S. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2019. Vol. 68. № 8. P. 1351–1358.
 24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Flourance Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
 25. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis // Infect. Drug. Resist. 2016. Vol. 9. P. 275–289.
 26. Venerito M., Krieger T., Ecker T. et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection // Digestion. 2013. Vol. 88. № 1. P. 33–45.
 27. Johnson S., Maziade P.J., McFarland L.V. et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16. № 11. P. E786–792.
 28. Bauer M.P., van Dissel J.T. Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33. Suppl. 1. P. S51–56.
 29. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2012. Vol. 307. № 18. P. 1959–1969.
 30. Joint FAO/WHO expert consultation. Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001.
 31. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 11. № 8. P. 506–514.
 32. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 4. P. e34938.
 33. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // FEMS Microbiol. Rev. 2004. Vol. 28. № 4. P. 405–440.
 34. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 37. P. 10644–10653.
 35. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции // Фарматека. 2017. № 6. С. 65–69.
 36. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Variation in human intestinal microbiota with age // Dig. Liver Dis. 2002. Vol. 34. Suppl. 2. P. S12–S18.
 37. Wilkins T., Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence // Am. Fam. Physician. 2017. Vol. 96. № 3. P. 170–178.
 38. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 12. CD006095.
 39. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 4. CD004827.
 40. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2013. Vol. 105. № 8. P. 445–453.
 41. Lu C., Sang J., He H. et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 23522.
 42. Shafaghi A., Pourkazemi A., Khosravani M. et al. The effect of probiotic plus prebiotic supplementation on the tolerance and efficacy of *Helicobacter pylori* eradication quadruple therapy: a randomized prospective double blind controlled trial // Middle East J. Dig. Dis. 2016. Vol. 8. № 3. P. 179–188.
 43. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 104–110.

Antibiotic-Associated Diarrhea and Eradication of *Helicobacter pylori*: Ways of Prevention

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.^{1,2}, L.Kh. Indeykina¹, I.N. Voynovan¹, E.A. Sabelnikova, MD, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practice Center

² Tver State Medical University

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is one of the frequent complications of antibacterial therapy. In 10–30% of cases, AAD is being caused by Clostridium difficile, in 80–90% – by other microorganisms. C. difficile causes pseudomembranous colitis. In the absence of timely diagnosis and pathogenetic therapy, the disease leads to the development of life-threatening complications. To prevent AAD, it is necessary to optimize antibacterial drugs use and develop prevention schemes. The article describes the role of probiotic drugs both for prevention and improving of the effectiveness of therapy on the example of treatment of Helicobacter pylori.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, microbiota, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, probiotics

гастроэнтерология