

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, завідувача кафедри гастроентерології, А.И. Чернобай, к.м.н., Харківська медична академія післядипломного освіти

Антибиотикоассоциированная диарея: подходы к лечению

Несмотря на высокую эффективность антибиотикотерапии в лечении многих инфекционных заболеваний, ее применение значительно ограничивается высокой частотой побочных эффектов. Основной причиной развития побочных реакций при приеме антибиотиков является нарушение принципов их рационального использования, что обуславливает актуальность проблемы для врачей различных специальностей.

Одним из часто встречающихся осложнений антибиотикотерапии (у 10-30% госпитализированных больных) является антибиотикоассоциированная диарея (ААД). Она характеризуется как минимум тремя эпизодами неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней на фоне приема антибактериальных препаратов. Частота возникновения ААД зависит от вида назначаемого антибиотика и варьирует от 2 до 30%.

Наиболее часто ААД развивается при приеме клиндамицина и линкомицина (в 20-30% случаев), хлорамфеникола (4-8%), ампициллина (5-10%), амоксициллина/клавуланата (10-25%), тетрациклина (8-10%), цефиксима (15-20%), эритромицина и кларитромицина (3-6%), флероксацина, спарфлоксацина, офлоксацина (2-3%), сульфаметоксазола/триметоприма (около 1%), но может возникать после приема любого антибиотика. Считается, что ААД возникает у одного из 100 пациентов, принимавших антибактериальные препараты, при этом риск ее развития в случае одновременного приема ингибиторов протонной помпы и/или антагонистов H₂-рецепторов увеличивается в 2-3 раза, а при применении нестероидных противовоспалительных препаратов – на 30%.

В результате терапии антибиотиками нарушаются качественный и количественный состав естественной микрофлоры организма, которая в норме играет роль своеобразного барьера и препятствует избыточному росту патогенных микроорганизмов. На фоне системной антибиотикотерапии колонизационная резистентность снижается, общая колонизация кишечника при ААД возрастает в 2-5 раз.

Наблюдаются следующие изменения состава кишечной микрофлоры: количество представителей нормофлоры – лакто- и бифидобактерий – уменьшается приблизительно на 50%, а количество условно-патогенных бактерий возрастает; увеличивается число микроорганизмов, резистентных к применяемому антибиотику; активируется рост дрожжеподобных грибов. Кроме того, на фоне системной антибиотикотерапии могут наблюдаться повышение проницаемости кишечной стенки для других бактерий и аллергенов, нарушение работы иммунной системы и снижение общей сопротивляемости организма. Риск развития ААД повышается при длительном (более 10 дней) курсе лечения, частом приеме антибиотиков, при неоправданном назначении или неправильном режиме введения препаратов, а также при использовании лекарственных средств данного класса с недоказанной эффективностью. При нарушении микробиоценоза кишечника развитие различных патологических процессов, в частности синдрома мальабсорбции, мальдигестии, эндотоксикоза, суперинфекции,

может вызывать и условно-патогенная флора.

Развитие ААД может быть обусловлено: – непосредственным влиянием антибиотиков (антибиотики, содержащие клавулановую кислоту, усиливают моторику тонкой кишки; макролиды (особенно эритромицин) стимулируют мотилиновые рецепторы и способствуют усилению пропульсивной и спастической активности кишечника, что может сопровождаться спастической абдоминальной болью, рвотой, диспепсией и диареей; цефтриаксон и цефоперазон приводят к билиарной недостаточности и мальдигестии, усиливают кишечную перистальтику; пенициллины могут вызывать сегментарный колит; тетрациклины – оказывать непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, повреждать эпителий кишечной стенки); – нарушением метаболизма желчных кислот в кишечнике, что приводит к развитию осмотической диареи (при воздействии антибиотиков на некоторые анаэробные бактерии, участвующие в метаболизме желчных кислот в просвете кишечника, наблюдается нарушение расщепления желчных кислот); – избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов в результате подавления облигатной микрофлоры (изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника может привести к нарушению расщепления углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты и развитию осмотической диареи, способствует секреции воды и электролитов).

Некоторые антибиотики, в частности хлорамфеникол, снижают фагоцитарную активность макрофагов и обладают иммуносупрессивным действием. Их длительное применение приводит к формированию вторичного (приобретенного) иммунодефицита, что способствует усугублению существующего дисбаланса в системе микробиоценоза кишечника.

Факторами риска развития ААД являются:

- нерациональное назначение антибактериальных препаратов и несоблюдение режима их приема (слишком короткий или длительный курс, частая смена препаратов);
- применение антибиотиков в высоких дозах;
- возраст пациента младше 6 лет и старше 65;
- сочетанное применение цитостатиков, ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов;
- наличие сопутствующей патологии (заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета), нарушенный иммунной системы;
- госпитализация и длительное пребывание в стационаре;
- оперативные вмешательства, инвазивные процедуры.

ААД может протекать в форме идиопатической диареи (ИААД) и псевдомембранозного колита (ПМК). Этиологическим фактором развития ААД в 10-20% случаев является *Clostridium difficile*, в 80-90% – другие микроорганизмы (*C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*).

Основным и часто единственным симптомом ИААД является водянистая диарея, которая, как правило, протекает без повышения температуры тела, интоксикации и дегидратации, не сопровождается лейкоцитозом. Иногда наблюдается абдоминальный болевой синдром, связанный с усилением двигательной активности кишечника.

ПМК вызывается анаэробной бактерией *Clostridium difficile*, часто наблюдается после приема клиндамицина или его синтетического производного линкомицина, тетрациклинов и других антибиотиков.

C. difficile входит в состав нормальной микрофлоры кишечника 3-5% взрослого населения. При приеме антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, в норме подавляющих жизнедеятельность *C. difficile*, частота носительства этих бактерий возрастает до 15-40%.

Среди факторов риска ПМК выделяют применение антибиотиков широкого спектра действия и их комбинаций более 3 дней, госпитализация и лечение в стационаре, пребывание в одной палате с больным ПМК, наличие ПМК в анамнезе.

В отличие от ИААД риск развития ПМК не зависит ни от дозы антибиотика, ни от кратности, ни от способа введения препарата; описаны случаи возникновения ПМК даже после однократного введения антибиотика.

ПМК обусловлен изменением состава кишечной микрофлоры в результате антибактериальной терапии, что приводит к переходу *C. difficile* в токсинообразующие формы. Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются два токсина (А и В), которые повреждают эпителиоциты, что приводит к выраженным воспалительным изменениям слизистой оболочки кишечника, снижению барьерной функции и активации секреции жидкости в просвет кишечника. Некоторые антибиотики, особенно клиндамицин, линкомицин, ампициллин, могут сами стимулировать продукцию токсинов А и В без прироста общей популяции микроорганизма.

Наиболее часто ПМК способны вызывать производные пенициллина, клиндамицин, макролиды и цефалоспорины (при любом способе введения и независимо от дозы; кроме того, заболевание может возникнуть как после первого приема препарата, так и через 1-1,5 мес после его отмены).

Для ААД инфекционного генеза характерны:

- внезапный водянистый стул (не менее 3 дефекаций в день в течение 2 и более дней) с характерным гнилостным запахом; наличие крови в кале наблюдается только в особо тяжелых случаях;
- боли в нижнем квадранте живота (в 22% случаев), часто сопровождающиеся повышенной температурой тела (в 28% случаев).

В особо тяжелых и редко встречающихся случаях диарея и боль отсутствуют в связи с параличом кишечника вследствие проведенных оперативных вмешательств в области брюшной полости.

Клинические проявления, как правило, возникают на 4-10-й день после начала приема антибиотиков. Ранними симптомами заболевания являются частый водянистый стул, абдоминальный дискомфорт или боль; возможны тенезмы, вздутие живота. При легком течении ААД слизистая оболочка кишечника не повреждается,



Т.Д. Звягинцева

видимое воспаление при эндоскопическом исследовании и синдром мальабсорбции отсутствуют. Характерны водянистый стул до 5-7 р/сут, умеренная боль в животе; симптомы интоксикации отсутствуют.

При средней тяжести и тяжелом течении ААД наблюдаются водянистый стул до 10-15 р/сут, абдоминальная боль, лихорадка до 38 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови.

Диагностика

Лабораторная (микробиологическая) диагностика целесообразна только у пациентов с наличием клинических симптомов, так как обнаружение *C. difficile* или энтеротоксина при отсутствии диареи не является основанием для установления диагноза.

Золотым стандартом лабораторной диагностики *C. difficile* является микробиологический метод, который позволяет определить токсинообразование, чувствительность к антибиотикам и риботип штамма как важнейший эпидемиологический признак.

Лечение

У 15-23% пациентов с клинически выраженной ААД отмена причинно значимого антибиотика способствует купированию симптомов диареи в течение 2-3 дней.

На период проведения антибиотикотерапии рекомендуется ограничить в рационе количество углеводов (сахара, сладких фруктов и ягод, кондитерских изделий, меда, молока, кваса, пива), а также белокочанной капусты, бобовых.

Существует достаточная доказательная база относительно целесообразности включения в терапию ААД пробиотиков, отвечающих современным требованиям (натуральное происхождение, устойчивость к действию соляной кислоты желудочного сока и желчи, адгезия компонентов со стенками кишечника, способность активно колонизировать кишечник, антагонизм к патогенным бактериям, достоверно подтвержденный клинический эффект, безопасность при длительном лечении и др.).

Одним из важнейших свойств пробиотиков считается их способность к фиксации на эпителиоцитах слизистой оболочки кишечника, благодаря чему обеспечивается устойчивая колонизация кишечника непатогенными микроорганизмами. Кроме того, пробиотики принимают участие в образовании свободных аминокислот, органических кислот, олигосахаридов, короткоцепочечных жирных кислот; способствуют снижению уровня холестерина; конкурентно взаимодействуют с патогенными бактериями; оказывают антиоксидантное, иммуномодулирующее действие; нейтрализуют пищевые канцерогены, влияют на синтез витаминов (биотина, витамина К и др.).

В настоящее время на украинском фармацевтическом рынке представлено значительное количество пробиотиков: моно-, поликомпонентных, комбинированных, а также продуктов функционального питания.



Особый интерес в лечении ААД вызывают современные пробиотики, которые содержат непатогенные спорообразующие бактерии рода *Bacillus clausii* (Энтерожермина). Спорообразующие штаммы *Bacillus clausii* устойчивы к воздействию желудочного сока и желчных кислот, что обеспечивает их свободное проникновение в кишечник и дальнейшую трансформацию из спор в вегетативные формы; обладают способностью подавлять рост условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Биологически активные вещества, выделяемые *Bacillus clausii*, проявляют антибактериальную активность в отношении большинства патогенных микроорганизмов и являются биоэнтросептиками (М.С. Urdaci et al., 2004), обеспечивают оптимальные условия для существования облигатной кишечной микрофлоры, облегчают расщепление и всасывание компонентов пищи, положительно влияют на иммунную систему, принимают участие в синтезе витаминов группы В. В желудочно-кишечном тракте *Bacillus clausii* пребывают не более 30 дней, после чего выводятся естественным путем, поэтому их называют самоэлиминирующимися антагонистами.

! Препарат Энтерожермина показан как для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, вызванного селективным действием антибиотиков (особенно широкого спектра действия), так и для его нормализации.

Благодаря резистентности *Bacillus clausii* к воздействию антибиотиков препарат Энтерожермина можно применять в промежутке между двумя курсами антибиотикотерапии. В одном флаконе (5 мл) препарата Энтерожермина содержится 2×10^9 спор *Bacillus clausii*. Препарат применяется по 1 флакону 2-3 р/сут, курс лечения – 7-14 дней.

Bacillus clausii резистентны к действию пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов, хлорамфеникола, линкомицина, изониазида, циклосерина, рифампицина, налидиксовой и пипемидовой кислоты и др.

По данным рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования (Е.С. Nista et al., 2004), у пациентов, применявших *B. clausii* во время эрадикационной терапии, значительно реже возникали побочные явления (диарея, тошнота и боль в эпигастриальной области) по сравнению с больными, получавшими в дополнение к терапевтической схеме плацебо. Было доказано, что *B. clausii* обладает резистентностью к амоксицилину и кларитромицину, использованным в ходе данного исследования.

Экспериментальные исследования показывают, что штамм *Bacillus clausii* О/С оказывает противомикробное действие в отношении грамположительных микроорганизмов (в частности, *Staphylococcus aureus* и *C. difficile*).

Эффективность препарата Энтерожермина мы оценивали у 64 больных с ААД легкой (81,25%) и средней (18,75%) степени тяжести. У 22% пациентов ААД развилась после 1-й линии терапии Нр-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, у 15,6% – после «терапии спасения», у 12,5% лиц – после лечения хронического пиелонефрита, у 11% – хронического гайморита, у 23,7% – хламидийной инфекции, у 15,2% пациентов – после перенесенной внебольничной пневмонии. Причинно значимыми антибиотиками в развитии ААД были: амоксициллин (2 г/сут), кларитромицин (1 г/сут), левофлоксацин (500 мг/сут), ципрофлоксацин (1-2 г/сут), норфлоксацин (800 мг/сут).

Все пациенты принимали препарат Энтерожермина по 1-2 флакона 2 р/сут в течение 14 дней. 5 пациентов продолжили прием эрадикационной терапии.

Положительные результаты отмечались уже на 2-е сутки лечения: частота дефекаций уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,05$), стул

стал более оформленным у 78,5% больных, уменьшилась выраженность вздутия живота у 85,7% пациентов ($p < 0,05$). Больные, которые продолжили прием антибиотиков на фоне Энтерожермины, также отмечали улучшение самочувствия на 2-3-и сутки приема пробиотика, что позволило им завершить курс антихеликобактерной терапии. Лечение с использованием препарата Энтерожермина способствовало уменьшению астенического синдрома, улучшению сна и аппетита и повышению качества жизни у 59,3% пациентов.

Терапия при ААД, ассоциированной с *C. difficile*, проводится по такой схеме:

– при ААД легкой и средней степени тяжести препаратом первого ряда является метронидазол по 250 мг 4 р/сут перорально в течение 7-14 дней;

– при тяжелом течении (ПМК), а также при неэффективности или непереносимости метронидазола – ванкомицин по 125-500 мг 4 р/сут перорально в течение 7-10 дней, в тяжелых случаях – до 14 дней (положительный эффект наблюдается приблизительно в 95% случаев).

При невозможности перорального приема – метронидазол 500 мг в/в каждые 6 ч; ванкомицин вводится до 2 г парентерально, также возможно введение препарата через назогастральный зонд или ректально (в форме суппозиториев). В тяжелых случаях показан комбинированный прием обоих препаратов или их сочетание с рифаксиминном в суточной дозе 1200-1600 мг.

Эффективность лечения определяется исчезновением симптомов, микробиологическое подтверждение излечения не является обязательным.

У 15-20% больных через 1-6 нед после проведенного курса противомикробной терапии могут наблюдаться рецидивы заболевания, которые требуют повторного курса лечения. Причиной рецидивов является сохранение *C. difficile* в форме спор или повторное инфицирование другим штаммом. Если наблюдаются частые рецидивы, после проведения стандартного курса лечения ванкомицином или метронидазолом можно продолжить прием ванкомицина в дозе 125 мг через день в течение 3 нед, а также использовать пробиотики с внутривенным введением гамма-глобулина.

Также в составе комплексной терапии применяют энтеросорбенты, полиферментные препараты, витаминно-минеральные комплексы, иммуномодуляторы. При необходимости при ААД назначается оральная и внутривенная регидратационная терапия.

Выводы

В клинической практике при назначении курса антибиотикотерапии (эрадикационной терапии при Нр-ассоциированных поражениях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки; неспецифического язвенного колита, холангита, хронического холецистита и др.) следует помнить о возможных побочных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта. Если диарея развивается в первые несколько дней приема антибиотика, как правило, констатируется ААД.

При возникновении диареи на фоне лечения антибиотиками и сохранении ее после отмены препаратов, при явлениях интоксикации следует предполагать инфекцию *C. difficile* и после ее подтверждения проводить адекватное лечение.

Основой профилактики ААД наряду с общеизвестными гигиеническими мероприятиями является рациональное применение антибиотиков, а основным методом профилактики рецидивов – нормализация состояния микробиоценоза кишечника с помощью использования современных пробиотиков с доказанной эффективностью, в частности препарата Энтерожермина, в адекватных дозах с первого дня антибиотикотерапии, особенно у пациентов групп риска.

ua.ent.11.03.04



ВАЖЛИВА ВАША ДУМКА

М.Б. Щербиніна, д.м.н., професор, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

До питання оновлення та удосконалення класифікацій захворювань біліарної системи

Одним із провідних інструментів вирішення багатьох медико-соціальних завдань є розробка та впровадження стандартів надання медичної допомоги. На виконання наказів МОЗ України від 25.06.2008 р. № 340 «Про затвердження Плану заходів на виконання Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я України на період до 2010 р.», від 25.06.2008 р. № 341 «Про затвердження Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2010 р.» для планомірного розвитку системи стандартизації у вітчизняній медицині була розроблена низка нормативних документів, що регламентують цей процес (накази МОЗ України та АМН України від 19.02.09 № 102/18, від 03.11.09 № 798/75 «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша та друга)». В основу кожного зі стандартів надання медичної допомоги покладені клінічні класифікації тієї нозологічної групи, що стає об'єктом розробки. Таким чином, клінічні класифікації є певним інструментом для прийняття лікарських рішень. Крім цього, важливим моментом є необхідність відповідності клінічних класифікацій до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10). Це пов'язано з тим, що МКХ-10 у повсякденній роботі лікувально-профілактичних установ країни є універсальною класифікацією для обліково-звітної, фінансової та інших видів діяльності. У зв'язку з цим клінічні класифікації повинні конкретизувати МКХ-10, реально наближаючи її до клінічної практики.

Сьогодні ми виносимо на розгляд та обговорення клінічні класифікації деяких нозологічних форм захворювань біліарної системи (табл.), що плануються для розробки галузевого стандарту надання медичної допомоги. Нам важливо знати погляди лікарів, які допоможуть надати відповіді на конкретні клінічні запитання, що виникають під час надання медичної допомоги. Будемо вдячні за коментарі, пропозиції, критичні зауваження стосовно наведених матеріалів, оскільки вирішення цього завдання є визначальним для всієї подальшої роботи.

Лікарю! Висловіть власну думку щодо оновлення та удосконалення класифікацій захворювань біліарної системи!

Адреса для повідомлень: М.Б. Щербиніній, голові Проблемної комісії «Гастроентерологія» МОЗ України та НАМН України, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. ім. Газети «Правда», 96, м. Дніпропетровськ, 49074; e-mail: scherbina@ua.fm

Таблиця. Запропонована клінічна класифікація деяких нозологічних форм захворювань біліарної системи	
Хвороби жовчного міхура	Відповідність МКХ-10
Жовчнокам'яна хвороба (холелітіаз)	K80
Стадія за наявністю жовчних каменів • Біліарний сладж (докам'яна) у вигляді (вказувати за можливості) – замазкоподібної жовчі – мікролітів • Камінь (-ені) (кам'яна) кількість каменів – один – численні локалізація – жовчний міхур – жовчні протоки	K80.2 K80.5
Клінічні прояви Латентний перебіг Диспепсична форма Больова форма (жовчні кольки)	K80.8 K80.8 K80.2
Ускладнення Холецистит • гострий • хронічний Холангіт • гострий • хронічний – біліарний панкреатит – защемлення каменя – відключений жовчний міхур – водянка жовчного міхура – емпієма жовчного міхура – перфорація жовчного міхура або міхурової протоки – ерфорация спільної жовчної протоки – норія жовчного міхура або спільної жовчної протоки – перитоніт – навколومیхуровий абсцес – холангіогенні абсцеси – стриктури жовчних протоків та сфінктера Одді	K80.0 K80.1 K80.3 K80.4 K85 K80.2 K82.0 K82.1 K80.0 K82.2 K83.2 K82.3 K83.3 K82.8
Гострий безкам'яний холецистит	K81.0 Виключено: з холелітіазом (K80. –)
Морфологічна форма катаральний емфізематозний гнійний (у т. ч. флегмонозний, гангренозний) гангренозно-перфоративний	
Ускладнення перфорація жовчного міхура перитоніт навколومیхуровий абсцес	
Хронічний безкам'яний холецистит	K81.1
Функціональний розлад жовчного міхура (згідно з Римськими критеріями III, 2006 р.)	K82.0 Інші хвороби жовчного міхура
Холестероз жовчного міхура	K82.4
Клінічні прояви латентний перебіг диспепсична форма больова форма	
Морфологічна форма – сітчастий • дифузний • вогнищевий – поліпозний – сітчасто-поліпозний	
Функціональний розлад сфінктера Одді (згідно з Римськими критеріями III, 2006 р.)	K83.4. Спазм сфінктера Одді
Тип розладу біліарний панкреатичний	
Кіста жовчної протоки	K83.5
Локалізація загальної жовчної загальної печінкової позапечінкової жовчної	
Ускладнення – холангіт • гострий • хронічний – жовтяниця – холангіогенні абсцеси	