

Антибиотикоассоциированная диарея: принципы диагностики и лечения



А.К. Дуда

доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Антибиотикоассоциированная диарея

- Об ААД может идти речь, если на фоне приема антибактериальных препаратов имеет место **не менее трех эпизодов** неоформленного стула в течение **двух последовательных дней или более**.
- Симптомы ААД у большинства пациентов возникают во время лечения антибиотиками, а у **30% больных – через 1–10 дней после его прекращения**.
- Путь введения препаратов не имеет принципиального значения, поскольку при парентеральном введении антибиотика воздействуют на микрофлору и слизистую оболочку кишечника, выделяясь со слюной, желчью и кишечными секретами.

В ретроспективном исследовании **антибиотикоассоциированная диарея** (ААД) отмечена у 4 из 200 больных, т. е. в среднем в 2% наблюдений.

ААД возникла на 2-й день применения антибиотиков, длительность ее составила **8,1 ± 2,3 дня** при количестве дефекаций **от 4 до 6 раз** в сутки.

Это при том, что встречаемость антибиотикоассоциированной диареи наблюдается в доверительном интервале **4,6–19,3%** (в среднем 12%).

ААД чаще регистрируется в гериатрических, хирургических и нефрологических стационарах.

Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых И.В. Маев¹, Н.Ю. Ивашкина¹, А.А. Самсонов¹, А.Н. Казюлин¹, Е.С. Вьючнова¹, А.М. Шустер², В.А. Мартыанов² (¹Московский государственный медикостоматологический университет, ²ЗАО Мастерфарм)

Частота возникновения ААД при использовании антибиотикотерапии:

1. у **20–30%** больных, принимавших **клиндамицин**;
2. у **10–25%** пациентов, получавших комбинированное лечение **амоксициллином и клавулановой кислотой**;
3. у **5–10%** пациентов, принимавших **ампициллин**;
4. у **2–5%** больных, лечившихся **макролидами (эритромицин, кларитромицин) и тетрациклинами**.

Факторы, которые связывают с развитием антибиотикоассоциированной диареи

Антибиотикоассоциированная диарея	
Факторы, связанные с применением антибиотика	Факторы, связанные с пациентом
<p>Антибиотики широкого спектра действия</p> <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин (амоксициллин/клавулановая кислота) • цефалоспорины II и III поколений • кландамицин 	<p>Опасный возраст</p> <ul style="list-style-type: none"> <6 лет >65 лет
<p>Длительность антибиотикотерапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • большая продолжительность • повторное лечение 	<p>Состояние здоровья</p> <ul style="list-style-type: none"> • хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта • тяжелое основное заболевание • иммунная недостаточность
<p>Комбинация нескольких антибиотиков</p>	<p>Госпитальные</p> <ul style="list-style-type: none"> • длительность госпитализации • хирургические вмешательства
<p>Антибиотики, выводящиеся с желчью</p>	<ul style="list-style-type: none"> • вмешательства на желудочно-кишечном тракте

Механизм развития антибиотикоассоциированной диареи



Варианты течения ААД

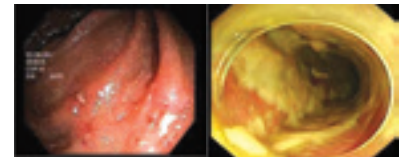
<p>Легкое течение</p>	<ul style="list-style-type: none"> • диарея до 5-7 раз в сутки • умеренная боль в животе • отсутствие лихорадки • отсутствие лейкоцитоза
<p>Средне-тяжелое течение</p>	<ul style="list-style-type: none"> • диарея 10-15 раз в сутки • боль в животе • лихорадка <38,5°C • умеренная дегидратация • умеренный лейкоцитоз
<p>Тяжелое течение антибиотикоассоциированного колита и/или псевдомембранозного колита</p>	<ul style="list-style-type: none"> • гектическая лихорадка ≥38,5°C • тяжелый интоксикационный синдром • гемодинамические нарушения (включая признаки инфекционного шока) • признаки перитонита (включая ослабление кишечных шумов, напряжение передней брюшной стенки) • признаки кишечной непроходимости (включая рвоту, отсутствие стула) • выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево • повышение уровня сывороточного креатинина • повышение уровня лактата • наличие псевдомембран (эндоскопически) • признаки токсического мегаколона • утолщение стенок кишечника • гипоальбуминемия • признаки асцита • выраженная дегидратация • электролитные нарушения



Защитные факторы:
Микробиом,
TLR5 агонист слизи
TLR4, NOD
CX3CR1 и CX3CL1
Анти-токсин А, -токсин В
и -SLP антитела

Вредные факторы:
Нейтрофилы, тучные клетки
IFN- γ , TNF- α
IL-8, CCR-1, MIP-1 α , MIP-2, RANTES
Инфламмосома
Субстанция Р, Нейротензин, кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП)
Лептин

Патогенное воздействие токсина *C. difficile*



Патогенное воздействие токсина вызывает **альтерацию сосудов**, сопровождающуюся развитием **кровоизлияний, воспаления и некроза**.

Антибиотикоассоциированная диарея является полиэтиологическим заболеванием, которое может быть вызвано рядом инфекционных и неинфекционных причин.

Среди этиологических факторов ААД одно из центральных мест занимает грамположительная спорообразующая облигатно-анаэробная бактерия *Clostridium difficile*.

Описаны три фактора патогенности данного микроорганизма:

1. токсин А (энтеротоксин), стимулирует секрецию жидкости в просвет кишечника;
2. токсин В (цитотоксин) ;
3. белок, угнетающий перистальтику кишечника.

Их воздействие на слизистую оболочку ведет к развитию **воспалительных изменений** и повышенному апоптозу эпителиоцитов.

Обследование при ААД

1. В гемограмме отмечается **нормохромная железодефицитная анемия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до миелоцитозов, тромбоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)**.
2. Гипонатриемия, гипоальбуминемия, снижение уровня железа, резкое повышение уровня С-реактивного белка.
3. **Реакция кала на скрытую кровь с бензидином – положительная.**
4. При исследовании кала методом ИФА определяются токсины А и В *C.difficile*.
5. Для исключения дилатации толстой кишки необходим **обзорный снимок брюшной полости** в положении лежа – ширина петель в пределах нормы.
6. При ультразвуковом исследовании брюшной полости **утолщение стенок толстой кишки до 10 мм.**
7. При компьютерной томографии органов брюшной полости – **утолщение стенок толстой кишки, сужение просвета кишки.**

Классификация антибиотикоассоциированной диареи

1. **Антибиотикоассоциированный колит (ААК)** характеризуется наличием диареи с увеличением частоты стула до 3 раз в сутки и более, боли в животе по типу кишечной колики, лихорадки, симптомов общей интоксикации и лейкоцитоза.
2. **При псевдомембранозном колите (ПМК)** перечисленные симптомы более выражены. Пациентов беспокоит сильная схваткообразная боль в животе, **частота стула достигает 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз ($\geq 15 \times 10^9/\text{л}$) и лихорадка (до 40°C)**. Вследствие экссудации белка через пораженную слизистую оболочку развивается **гипоальбуминемия**, возникают отеки и дегидратация. При микроскопии кала обнаруживается **высокое содержание лейкоцитов**. При эндоскопическом исследовании на слизистой оболочке толстой кишки выявляют **желтоватые бляшки диаметром до 15 мм, выступающие в просвет кишки и состоящие из слизи, фибрина и клеточных элементов**. При прогрессировании заболевания возможно развитие осложнений в виде **перфорации толстой кишки, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока и гипокалиемии**. Летальность бывает достаточно высокой (10–35%).
3. **Сегментарный геморрагический колит** клинически не отличается от ААК или ПМК. При эндоскопическом исследовании выявляются признаки геморрагического колита.
4. **Собственно ААД.** Основным клиническим проявлением заболевания является диарейный синдром. Боль, интоксикация и дегидратация практически отсутствуют. Как правило, **все симптомы самостоятельно исчезают в течение нескольких дней после отмены антибиотика**.
5. **«Mild illness» (умеренное недомогание)** – комплекс симптомов диареи, которые не укладываются в классическое определение ААД. Это наиболее легкий и распространенный вариант ее течения.

Сравнительная характеристика идиопатической антибиотикоассоциированной диареи и диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>C. difficile</i>	Идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея
Наиболее частые «виновные» антибиотики	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80% больных	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Осложнения	Токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, пробиотики и пребиотики	Отмена антибиотиков, антидиарейные средства, пробиотики и пребиотики

Пробиотики

Живые микроорганизмы, при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на микрофлору кишечника.

Пребиотики

Невсасывающиеся вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры.

Синбиотики

Продукты, содержащие и пробиотики, и пребиотики.
Синбиотический эффект совмещает эффекты тех и других.

Механизмы действия

1. **Пребиотики влияют на кишечную флору** посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов.
2. **Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему**, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами.

Оригинальная комбинация **пищевых волокон (сорбентов) + пребиотика** для нормализации работы кишечника.

1 табл. 0,7 г:

- лигнин активированный – 0,355 г
- лактулоза – 0,120 г
- целлюлоза микрокристаллическая – 0,209 г

Упаковка:

30 таблеток в пачке.



Бионорм

- способствует нормализации микрофлоры кишечника;
- его сорбционное действие в 10-20 раз больше, чем у обычных сорбентов (на основе активированного угля);
- действует комплексно, сочетая сорбционное и пребиотическое действие;
- действует, не повреждая кишечник.

Клиническая эффективность препарата БИОНОРМ доказана в Украине

- в **инфектологии** (кишечные инфекции, ВГ и др.)
- в **аллергологии** (крапивница) (Дитятковская Е.М., 2013)
- в **гастроэнтерологии** (СРК) (Свинцицкий А.С. и соавт., 2013)
- в **дерматологии** (акне) (Проценко Т.В., Проценко А.О., 2014)



«Усилить сопротивление благородных клеток и превратить «дикую» кишечную среду в культивируемую – таковы достижимые средства для продления жизни человеческой...»

И.И. Мечников