

С. А. ШУТ

## АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Гомельский государственный медицинский университет

Наиболее сложным в организме человека является микробиоценоз толстой кишки, где сосредоточено до 60% от общего количества микроорганизмов. В его состав входят представители 17 семейств, 45 родов и более 500 видов микроорганизмов [3]. Микробную флору толстой кишки делят на три группы: главную (бифидобактерии и бактероиды), сопутствующую (молочнокислые палочки, эшерихии коли, энтерококки) и остаточную (стафилококки, грибы, протей и др.) [6].

Микроорганизмы кишечника выполняют ряд функций: синтезируют биологически активные соединения (летучие жирные кислоты, витамины, гормоны, токсины, антибиотики и др.), принимают участие в формировании нормальной морфологической структуры органов, в созревании и функционировании иммунной системы и системы противоопухолевой защиты организма, осуществляют детоксикацию экзогенных веществ и эндогенных метаболитов. Еще одной важной функцией нормальной микрофлоры является защита от патогенных микроорганизмов, поскольку эшерихии коли, энтерококки, бифидобактерии, ацидофильные палочки обладают выраженными антагонистическими свойствами. В условиях нормально функционирующего кишечника они способны подавлять рост не свойственных нормальной микрофлоре кишечника микроорганизмов. Однако в случае подавления жизнедеятельности эндосимбионтных бактерий развивается дисбиоз кишечника и в нем начинают главенствовать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, которые могут представлять угрозу для жизни человека [3, 7, 8].

Широкое и неконтролируемое применение антибиотиков привело к тому, что диареи, ассоциированные с их приемом, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. Частота развития антибиотикоассоциированных диарей (ААД) в зависимости от класса используемых препаратов и действия predisposing факторов может варьировать от 3 до 29% [5]. По данным эпидемиологических исследований, в Великобритании распространенность антибиотикоассоциированного колита составляет 22 случая на 100 000 населения [8].

При применении амоксициллина/клавуланата частота возникновения диареи составляет 10—25%, цефиксима — 15—20%, ампициллина — 5—10% случаев, клиндамицина, линкомицина — 5—10%, цефалоспоринов (кроме цефиксима) — 2—5%, макролидов — 2—5%, тетрациклина — 2—5%, фторхинолонов — 1—2%, триметоприма-сульфаметоксазола — 1% [1].

Развитие ААД связано с изменением биоценоза кишечника. На фоне антибактериальной терапии в кишечнике снижается количество анаэробов. Это приводит к нарушению метаболической функции кишечной микрофлоры, нарушению переваривания и всасывания угле-

водов и клетчатки, что в свою очередь ведет к осмотической секреции воды и осмотической диарее. Анаэробы нормальной микрофлоры расщепляют клетчатку до короткоцепочечных жирных кислот, которые являются энергоносителями для клеток кишки и улучшают трофику слизистой оболочки. Снижение их синтеза приводит к дистрофическим изменениям эпителия, повышению проницаемости кишечника и нарушению всасывания воды и электролитов. Из-за изменения состава нормальной кишечной микрофлоры нарушается деконъюгация желчных кислот. Избыток первичных желчных кислот, являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции, ведет к секреторной диарее [4].

Под влиянием антибиотиков снижается колонизационная резистентность, то есть способность нормальной микрофлоры кишечника подавлять рост патогенных микроорганизмов. Уменьшение количества анаэробов нормальной микрофлоры приводит к снижению местного иммунитета: снижается продукция лизоцима, иммуноглобулина А. В этих условиях начинается прогрессирующее размножение и рост условно-патогенной и патогенной флоры, патологическое действие их микробных токсинов приводит к повреждению слизистой оболочки толстой кишки, воспалению, развивается диарея и колит [4].

ААД делят на две формы: диарею, обусловленную микроорганизмами (*C. perfringens*, *C. difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Clebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*, *Proteus*), которая проявляется как антибиотикоассоциированный колит, и идиопатическую диарею, чаще всего не связанную с каким-либо инфекционным агентом. Причины развития ААД представлены в табл. 1 [1, 2, 4, 7].

Клиника ААД варьирует от легких форм до крайне тяжелых. Идиопатические формы, как правило, протекают легко. Антибиотикоассоциированный колит характеризуется среднетяжелым или тяжелым течением. Сравнительная характеристика клинических проявлений ААД представлена в табл. 2 [1, 2, 4, 7].

Дифференциальные признаки ААД представлены в табл. 3 [1, 2, 4, 7].

Таблица 1

### Причины развития ААД

Идиопатическая ААД	Антибиотикоассоциированный колит	
	среднетяжелое течение	тяжелое течение псевдомембранозный колит
легкое течение	Ассоциируется с инфекцией: <i>C. difficile</i> <i>C. perfringens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Clebsiella oxytoca</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Proteus</i>	Ассоциируется с инфекцией: <i>C. difficile</i> — грамположительный анаэроб, продуцирующий токсины А и В
Ассоциируется с прямым действием антибиотика на: мотилиновые рецепторы (эритромицин) усиление моторики (клавулановая кислота) неполное всасывание препарата (цефоперазон, цефиксим)		

Таблица 2

## Клинические проявления ААД

Идиопатическая ААД	Антибиотикоассоциированный колит	
	легкое течение	среднетяжелое течение
Водянистая диарея до 5—7 раз/сут Умеренная боль в животе Отсутствие лихорадки	Водянистая диарея до 10—15 раз/сут Боль в животе Лихорадка до 38°C Умеренная дегидратация	Диарея до 15—20 раз/сут (примесь крови в кале) Астенизация Лихорадка 38—40°C Тяжелая дегидратация

Таблица 3

## Дифференциальные признаки ААД

Идиопатическая ААД	Антибиотикоассоциированный колит	
	легкое течение	среднетяжелое течение
Зависит от дозы антибиотика Прекращается после отмены препарата или снижения дозы Лабораторные анализы в норме Колоноскопия: слизистая оболочка кишки не изменена Осложнений нет	Слабо зависит от дозы антибиотика Отмена препарата слабо влияет на клинику Лейкоцитоз Колоноскопия: признаки колита Осложнения: дегидратация, артериальная гипотония	Слабо зависит от дозы антибиотика Персистенция независимо от приема антибиотика Высокий лейкоцитоз, анемия, электролитные сдвиги, снижение уровня альбумина, железа в сыворотке крови Колоноскопия: псевдомембранозный колит Осложнения: электролитные нарушения, перфорация, токсический мегаколон, рецидивирование

Диагностика ААД основывается на нескольких критериях. Стандартное клиническое обследование дополняется тщательным сбором анамнеза, который устанавливает эпизод приема антибиотиков в течение последних 8 нед. Учитывают степень тяжести диареи, что позволяет предположить идиопатическую форму или антибиотикоассоциированный колит. Кроме того, необходимо провести общеклинические лабораторные анализы, а также копрограмму, которая позволит установить характер нарушения процессов пищеварения. В программу обследования включают мазок на патогенную и условно-патогенную флору кишечника. Для установления характера дисбиоза кишечника проводят анализ кала на дисбактериоз. При подозрении на псевдомембранозный колит необходим посев кала на *S. difficile* или определение токсинов А и В *S. difficile* в кале методом ИФА. Заключительным этапом диагностики является проведение колоноскопии с биопсией слизистой оболочки кишки, которая позволяет исключить органическое поражение кишечника и другие воспалительные заболевания.

**Специального лечения идиопатическая ААД не требует.** Отмена препарата довольно быстро приводит к нормализации стула.

Улучшению пищеварения помогает правильно подобранная диета, способствующая восстановлению нарушенной перистальтики, уменьшению секреции воды и электролитов в просвет кишки. Диета должна быть механически и химически щадящей, то есть соответствовать столу № 4б. Она включает хлеб пшеничный вчерашний, сухой бисквит, сухое печенье. Супы на обезжиренном мясном и рыбном бульоне с хорошо разваренными крупами, овощами. Отварные или тушеные нежирные сорта мяса и рыбы, котлеты, тефтели из них. В небольшом количестве картофель, морковь, цветная капуста, кабачки, тыква при хорошей переносимости. Исключают капусту белокачанную, свеклу,

редис, шпинат, лук, чеснок, грибы. Показаны кисели и протертые компоты, желе, муссы, суфле из сладких сортов ягод. Молоко в ограниченном количестве в блюдах. Кефир, ацидофилин, йогурты не кислые, сыр неострый, творог в виде вареников, творожных пудингов. Сливочное масло (10—15 г на прием) с хлебом (в зависимости от переносимости) или добавлять в готовые продукты (не жарить).

Для улучшения процессов пищеварения показано назначение ферментных препаратов, особенно при возникновении ААД на фоне хронического панкреатита (панкреатин, мезим форте, креон, панцитрат) или заболеваний печени (ферменты, содержащие компоненты желчи, — фестал, энзистал).

Возможно применение антидиарейных препаратов: имодиум (лоперамид) и тримебутин (дебридат) для нормализации пропульсивной функции кишечника.

С целью улучшения функции всасывания назначают эссенциале Н или эссенциале форте Н, оказывающие стабилизирующее влияние на клеточные мембраны кишечного эпителия [6].

**Лечение антибиотикоассоциированного колита** начинается с отмены антибиотика, а при необходимости продолжения антибиотикотерапии — с замены на препараты, реже вызывающие колит, ассоциированный с *S. difficile*, — фторхинолоны, макролиды, сульфаниламиды, аминогликозиды, тетрациклин.

Также показана диета в пределах стола № 4б.

Следующий важный этап лечения — адекватная регидратационная терапия.

Необходима коррекция дегидратации с помощью углеводно-электролитных растворов. С этой целью используют регидрон, содержащий 3,5 г хлорида натрия, 2,5 г хлорида калия, 2,9 г цитрата натрия и 10 г глюкозы в 1 пакетике, содержимое которого растворяют в 1 л воды и употребляют после каждого жидкого стула. Общее количество жидкости, потребленной при диа-

рее средней степени тяжести, должно составлять не менее 3—4 л в сутки.

В лечении ААД в качестве симптоматического средства используют адсорбенты и обволакивающие препараты, в частности препарат «Смекта» — вещество природного происхождения с выраженными адсорбирующими, обволакивающими свойствами и протективным действием в отношении слизистой оболочки кишечника за счет стабилизации слизистого барьера. Назначают по 1 пакету 3 раза в день за 15—20 мин до еды, растворив в 50 мл воды отдельно от других лекарств. При псевдомембранозном колите с целью детоксикации, связывания и выведения токсинов *C. difficile* назначают холестипол, холестирамин, полифепам.

Этиотропную терапию применяют с целью уничтожения патогенной и условно-патогенной флоры.

До установления характера дисбиоза назначают препараты, не влияющие на баланс микробной флоры кишечника: интетрикс, эрсефурил. Интетрикс эффективен против большинства грамположительных и грамотрицательных кишечных бактерий, его следует принимать по 2—3 капсулы 2 раза в день в течение 5—6 дней. Эрсефурил применяют при острой диарее по 1 капсуле 4 раза в сутки в течение не более чем 7 дней. При инфекции стафилококковой этиологии показаны макролиды, тетрациклины, полусинтетические пенициллины, сульфаниламиды, при протейной этиологии — интестопан, энтеросептол, энтероседив, неграм, препараты нитрофуранового ряда, при кандидозной этиологии — пимафуцин, нистатин, микогептин. Все препараты назначают в стандартных дозировках в течение не более 5—7 дней [6].

В качестве этиотропных средств для лечения инфекции *C. difficile* применяют два препарата — «Метронидазол» и «Ванкомицин». Рекомендуемые схемы: 10-дневный прием метронидазола по 250 мг 4 раза в день (1 г/сут) или ванкомицина 125 мг 4 раза в день (0,5 г/сут). По данным клинических исследований, оба препарата обладают равной эффективностью при легком и умеренно тяжелом течении колита. Однако ванкомицин дороже, кроме того, он может провоцировать появление резистентных внутрибольничных инфекций, например энтерококков, в связи с чем препаратом выбора при легких и умеренно тяжелых формах заболевания является метронидазол. Назначение ванкомицина предпочтительно в случаях неэффективности метронидазола, наличия противопоказаний к его применению (беременность) и развития побочных эффектов. При тяжелом течении колита, в том числе при псевдомембранозной форме, средством первой линии считается ванкомицин, который принимают в дозе 125—500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10—14 дней. При невозможности перорального приема метронидазол назначают внутривенно, а ванкомицин через назогастральный зонд или в виде клизм. Эффективность проводимой терапии оценивают в течение 2 сут. В большинстве случаев полное разрешение диареи происходит за 2 нед [3].

Антимикробную терапию дополняют пробиотиками. Это живые микроорганизмы — представители нормальной микрофлоры кишечника. К представителям данной

группы относят бифидумбактерин (5 доз 2—3 раза в день), бификол (5 доз 2 раза в день), лактобактерин (3—6 доз 3 раза в день), линекс (1 капсула 2 раза в день). Их назначают обычно после курса антибактериальной терапии в течение 1—2 мес. Однако исследования последних лет показали низкую эффективность этих препаратов, поскольку эти микроорганизмы не способны фиксироваться в кишечнике. Их эффект проявляется чаще всего лишь во время лечения. Поэтому рекомендуется применять пробиотики совместно с пребиотиками — неперевариваемыми компонентами пищи, стимулирующими рост нормальной микрофлоры кишечника и являющимися для нее питательной средой. К ним относятся низкомолекулярные углеводы — лактулоза, инулин, фруктозоолигосахариды. Они содержатся в молочных продуктах, крупах, хлебе, луке, чесноке, бананах, фасоли, горохе. Но употребление этих продуктов при диарее ограничено. Для пребиотической терапии используют небольшие дозы лактулозы (5 мл в сутки) в сочетании с пробиотиками.

В качестве пребиотика используют также препарат «Хилак форте», который представляет собой стерильный концентрат продуктов обмена веществ нормальной микрофлоры кишечника: молочную кислоту, лактозу, аминокислоты и жирные кислоты. Эти вещества способствуют восстановлению биологической среды в кишечнике, необходимой для нормальной микрофлоры. Назначают хилак-форте по 40—60 капель 3 раза в день в течение 2—4 нед [3, 7].

Препараты, сочетающие свойства пробиотиков и пребиотиков, называются синбиотиками.

В группу синбиотиков входят лечебные сахаромикеты: *Saccharomyces cerevisiae* (эубикор) и *Saccharomyces boulardii* (энтерол), а также *Bacillus cereus* (бактисубтил).

Препарат «Эубикор» содержит *Saccharomyces cerevisiae* (*vini*), которые сорбированы на пшеничные экструдированные отруби. В процессе ферментации они нарабатывают большое количество биологически активных веществ (полисахаридов, аминокислот, ферментов, витаминов и др.), оказывающих положительное влияние как на кишечный микробиоценоз, так и на организм человека в целом. Эубикор рекомендуется принимать при дисбиозе кишечника на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта по 1—2 пакетика 3 раза в день в течение месяца.

*Saccharomyces boulardii* эффективны в лечении ААД, связанных с *C. difficile*. Эти микроорганизмы входят в состав препарата «Энтерол», который оказывает антитоксическое действие в отношении *C. difficile*, поэтому показанием для его назначения является псевдомембранозный колит. Препарат назначают по 1—2 капсулы 2—4 раза в день в течение 3—5 дней [2].

В лечении стафилококкового и протейного дисбиоза эффективен уникальный препарат «Бактисубтил». В его состав входят споры бактерий *Bacillus cereus* IP 5832. В норме эти бактерии отсутствуют в кишечнике человека. После попадания в кишечник споры прорастают в активную форму и при прохождении по нему оказывают антибиотическое действие на патогенную и условно-патогенную микрофлору, особенно на бактерии рода *Proteus*, энтеропатогенные *E. coli*, *Staphylo-*

*coccus aureus*. Бактисубтил обеспечивает санацию кишечника от условно-патогенной флоры и восстановление нормальной микрофлоры кишечника.

Помимо антибиотического действия *Bacillus cereus* активируют синтез аминокислот, активируют макрофаги и вырабатывают ферменты для расщепления жиров, белков и углеводов, что способствует закислению среды кишечника и ведет к уменьшению процессов гниения и избыточного газообразования. Кроме этого, бактисубтил поддерживает синтез витаминов группы В и Р в кишечнике, улучшает всасывание витаминов Е и К, стимулирует репаративные процессы в кишечнике, за счет активации макрофагов воздействует на иммунный статус организма, проявляет антиоксидантное действие. Особенностью бактисубтила является также возможность его применения на фоне антибактериальной терапии.

Препарат назначают детям старше 6 лет по 1—2 капсулы 3 раза в день, взрослым по 1—2 капсулы 4 раза в день в течение 7—10 дней за 1 ч до еды.

Таким образом, ААД является весьма сложной проблемой как для пациента, так и для терапевта. В случае развития псевдомембранозного колита и крайне тяжелого его течения возможен летальный исход. Предотвратить фатальные последствия антибиотикотерапии

можно, если врач и пациент будут действовать согласованно. Необходимо объяснять больным последствия бесконтрольного применения антибиотиков, тщательно отслеживать и анализировать случаи диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков. При развитии заболевания своевременная диагностика и правильный подбор препаратов в большинстве случаев приводят к излечению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буевверов А. О. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.— 1999.— № 6.— С. 68—75.
2. Григорьева Г. А. // *Терапевт. арх.*— 2001.— № 8.— С. 75—76.
3. Гриневич В. Б. // *Рос. мед. журн.*— 2003.— № 5.— С. 53—56.
4. Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2007.— № 3.— С. 65—69.
5. Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. Ф. // *Клинич. микробиология*.— 2002.— Т. 4, № 3.— С. 200—232.
6. Логинов А. С., Парфенов А. И. *Болезни кишечника: Руководство для врачей*.— М., 2000.
7. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. // *Клинич. мед.*— 2005.— № 12.— С. 12—16.
8. Bartlett J. G. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 334—339.

Поступила 08.02.08.