

Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность

Невозможно переоценить значение антибактериальных препаратов: современная медицина без них немыслима, как, к сожалению, немыслима и без побочных эффектов антибиотикотерапии.

Одним из самых частых симптомов, ассоциированных с приемом антибиотиков, является диарея. В то же время не существует двух одинаковых мнений касательно отношения к антибиотикоассоциированной диарее (ААД), начиная с определения и заканчивая тактикой ведения пациентов.

На сегодняшний день об ААД может идти речь, если на фоне или в течение 4 недель после приема антибиотиков имело место более 3 эпизодов неоформленного стула более 2 дней подряд [1]. В зарубежной литературе можно встретить такие синонимы ААД, как антибиотикоассоциированный колит, нозокомиальный колит.

Частота появления ААД зависит от вида назначаемого антибиотика и составляет 2–30% [2]. Доказано, что практически все антибиотики могут вызывать диарею, однако есть наиболее «злостные виновники» данного синдрома. Так, по данным В.Т. Ивашкина, чаще всего диарея возникает на фоне приема клиндамицина и амоксициллина/клавуланата (табл.) [3].

Таблица. Частота развития ААД в зависимости от назначаемого вида антибиотика	
Антибиотик	Частота развития ААД, %
Клиндамицин	20-30
Амоксициллин + ингибиторы β-лактамаз	10-25
Ампициллин	5-10
Цефалоспорины	4-9
Макролиды	2-5

Принципиально важно выделять 2 формы ААД, которые значительно отличаются не только по механизму развития, но также по клиническим проявлениям и прогнозу:

- идиопатическая ААД (ИААД);
- диарея, обусловленная микроорганизмом *Clostridium difficile*, — псевдомембранозный колит (ПМК).

Остановимся более подробно на каждом из вариантов ААД.

Идиопатическая ААД

ИААД — состояние, при котором не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего диарею. Как правило, это легкие формы заболевания, не требующие специфической терапии.

Патогенез

Можно выделить следующие механизмы развития идиопатической диареи, различные в зависимости от «виновного» антибиотика.

1. Усиление моторики кишечника (гиперкинетическая диарея).

Так, клавулановая кислота и ее метаболиты стимулируют моторику тонкой кишки. Макролиды являются стимуляторами мотилиновых рецепторов, что приводит к сокращению антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывая диарею.

2. Повышение осмотического давления (гиперосмолярная диарея):

- за счет нарушения метаболизма углеводов (уменьшение количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии приводит к нарушению метаболизма углеводов и клетчатки; накапливаясь в просвете толстого кишечника, углеводы и клетчатка способствуют секреции воды и электролитов; в результате развивается осмотическая диарея);
- за счет неполного всасывания антибиотика (цефоперазон, цефиксим).

3. Усиление секреции в толстой кишке из-за нарушения деконъюгации желчных кислот (секреторная диарея).

Желчные кислоты под действием измененной микрофлоры подвергаются избыточной деконъюгации и стимулируют секрецию хлоридов и воды, вследствие чего развивается секреторная диарея.

4. Токсическая диарея. Так, пенициллины могут вызывать сегментарный колит, тетрациклины — оказывать токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

5. Изменение состава и количества нормальной кишечной микрофлоры. Во время антибактериальной терапии наряду с патогенными микроорганизмами гибнет и нормальная кишечная флора. Это приводит к снижению колонизационной резистентности и активному размножению микроорганизмов, нечувствительных к применяемому антибиотику. Риск развития дисбактериоза повышается при длительной (более 10 дней) антибактериальной терапии, частом приеме антибиотиков, а также при использовании препаратов низкого качества или неправильном режиме введения. Довольно распространенной ошибкой является совместное использование с антибактериальными препаратами фунгицидных средств (нистатина, леворина), что приводит к размножению лактазонегативных эшерихий, протей. Важно понимать, что, если диарея развивается в первые несколько дней приема антибиотика, причиной ее вряд ли могут быть изменения микрофлоры, поскольку они еще не успели развиться.

Факторы риска ИААД:

1. Возраст младше 5 лет и старше 65 лет.
2. Тяжелые соматические заболевания в анамнезе.
3. Хронические заболевания ЖКТ.
4. Несоблюдение режима приема (слишком короткий или длительный курс, частая смена антибиотиков).
5. Высокие дозы антибиотиков.

Клиническая картина

У большинства пациентов симптомы появляются во время лечения (гиперкинетическая или гиперосмолярная диарея), у 30% — спустя 1–10 дней после его прекращения (присоединяются нарушения микрофлоры).

Основным и часто единственным симптомом ИААД является водянистая диарея, обычно без повышения температуры тела и лейкоцитоза. Иногда нарушение стула сопровождается болевым абдоминальным синдромом, связанным с усилением двигательной активности кишечника.

Лечение

В большинстве случаев диарея купируется самостоятельно после отмены «виновного» препарата. Поэтому основные врачебные мероприятия направлены не столько на лечение, сколько на профилактику диареи у пациентов групп риска.

В некоторых случаях требуется дополнительная медикаментозная терапия. По показаниям назначают противодиарейные препараты, адсорбенты, средства, направленные на коррекцию дегидратации. Выбор препарата во многом зависит от предполагаемого механизма диареи.

При гиперкинетическом и гиперосмолярном типе допустимо применение такого противодиарейного препарата, как лоперамид. Однако назначать его следует с большой осторожностью и абсолютной уверенностью в отсутствии инфекционного

механизма диареи. В противном случае имеется риск развития такого грозного осложнения, как токсический мегаколон.

Если ведущим механизмом диареи является изменение микрофлоры, целесообразно применение таких групп препаратов, как пре- и пробиотики. Имеются сведения об эффективном лечении ААД большими дозами пробиотиков, в состав которых входят представители нормальной кишечной микрофлоры [4, 5]. В связи с тем что количество микроорганизмов, обеспечивающих лечебный эффект, на несколько порядков превышает дозы обычных бактериальных препаратов, обсуждается вопрос о доставке пробиотиков с помощью клизм, через назо-дуоденальный зонд или колоноскоп.

Одним из перспективных направлений в терапии ААД является применение препарата Энтерол®. Он принципиально отличается от других пробиотиков тем, что содержащиеся в нем лечебные дрожжи *Saccharomyces boulardii* не разрушаются под воздействием кислой среды желудка и обладают генетически обусловленной устойчивостью к антибиотикам. Это позволяет назначать препарат Энтерол® одновременно с антибактериальной терапией не только для лечения, но и — что особенно важно — для профилактики дисбактериоза и диареи.

Основные меры профилактики

Учитывая довольно высокую распространенность ИААД, актуальной задачей является разработка эффективных мер ее профилактики.

1. Рациональное применение антибиотиков.
2. Применение пробиотиков с доказанной эффективностью в адекватных дозах с 1-го дня антибиотикотерапии, особенно у пациентов групп риска. Предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим *S. boulardii* (препарат Энтерол®), так как они могут назначаться одновременно с антибиотиками. Эффективность применения лечебных дрожжей *S. boulardii* доказана в многочисленных исследованиях. Было показано, что назначение Энтерола с первого дня антибактериальной терапии снижает вероятность развития ИААД в 2 раза [6].

Псевдомембранозный колит

ПМК — это вариант ААД, ассоциированный с анаэробной бактерией *C. difficile*. Впервые подобный клинический случай описан в 1893 г. американским хирургом J. Finney, однако этиологическая роль *C. difficile* в развитии ПМК установлена лишь в 1997 г. J.G. Bartlett.

C. difficile входит в состав нормальной микрофлоры кишечника у 2–3% взрослого населения и обычно не проявляет патогенных свойств. Однако при антибиотикотерапии создаются благоприятные условия для ее перехода в токсинообразующие формы. Так как *C. difficile* резистентны к большинству антибиотиков, они активно размножаются в кишечнике, образуя цитотоксины и энтеротоксины, которые поражают слизистую оболочку кишки и обуславливают развитие секреторной диареи.

Распространенность

Более 30% случаев ААД приходится на долю инфицирования *C. difficile*.

Частота носительства данного микроорганизма резко возрастает у госпитализированных больных. Так, через 1–2 нед после госпитализации *C. difficile* высевается у 13% больных, через 4 нед и более — у 50%. В среднем 20–30% пациентов становятся носителями *C. difficile* в период госпитализации, а у трети из них развивается ААД.

Антибиотики являются кофактором развития ПМК в 60–85% случаев, а иммуносупрессивная и химиотерапия — в 36%.

Факторы риска развития ПМК несколько отличаются от таковых при ИААД.

Доказана роль следующих из них [1]:

- применение антибиотиков более 3 сут;
- госпитализация;
- пребывание в одной палате с больным ПМК;
- ПМК в анамнезе.

Несмотря на то что ПМК может быть спровоцирован практически любыми антибиотиками, чаще всего он развивается на фоне приема цефалоспоринов III поколения, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина с клавулановой кислотой, фторхинолонов. Макролиды и рифампицин достаточно редко выступают в роли кофакторов в развитии ПМК [7].

Следует помнить, что в отличие от ИААД риск развития ПМК не зависит ни от дозы антибиотика, ни от кратности, ни от способа введения препарата. Описаны случаи развития ПМК после однократного введения антибиотика.

Патогенез

Хотя ПМК чаще всего развивается после лечения антибиотиками, взаимодействие между защитными факторами организма, внешней средой и *C. difficile* остается малоизученным, в силу чего многие механизмы патогенеза до сих пор неясны.

Можно представить патогенез ПМК следующим образом: в результате антибактериальной терапии изменяется состав кишечной микрофлоры, что приводит к снижению колонизационной резистентности и активному размножению устойчивых токсигенных штаммов *C. difficile*. 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. Интересно, что некоторые антибиотики, особенно клиндамицин, линкомицин, ампициллин, могут сами стимулировать продукцию токсинов А и В без прироста общей популяции микроорганизма.

Выявляемые в толстой кишке морфологические изменения слизистой обусловлены действием только токсинов, поскольку сами *C. difficile* не обладают инвазивными свойствами и, как правило, в подслизистый слой не проникают. Протяженность и глубина морфологических изменений, выявляемых в толстой кишке, обуславливают тяжесть течения инфекционного процесса.

Патоморфологические изменения при ПМК выявляются преимущественно в толстой кишке и характеризуются диффузной гиперемией, а также отчетливо слизистой кишечника с утолщением стенки кишки и образованием характерных фибриновых налетов в виде бляшек желтовато-белого цвета (псевдомембран).

Клиника

Спектр клинических проявлений варьирует от бессимптомного носительства до легкой диареи и тяжелого ПМК [8].

1. Обильная водянистая диарея. Частота дефекаций в сутки составляет 5 и более раз, доходя иногда до 20–30. Диарея носит упорный характер и может сохраняться до 8–10 нед. Часто стул содержит примесь слизи, иногда — крови.

2. Схваткообразные боли в животе, стихающие после акта дефекации. Чаще всего боль не имеет четкой локализации и определяется по ходу кишечника.

3. Фебрильная или даже гектическая лихорадка, 38–40 °С.

4. Выраженный лейкоцитоз, достигающий 15×10⁹/л; в ряде случаев выявляются лейкомоидные реакции, при которых

количество лейкоцитов может достигать 40×10^9 /л. Редко у больных развивается лейкопения, которая является предиктором фульминантного течения.

Осложнения

Учитывая длительный и упорный характер диареи, у больных ПМК вероятно развитие таких осложнений, как:

- электролитные нарушения;
- дегидратация;
- артериальная гипотензия;
- токсический мегаколон;
- перфорация толстой кишки;
- кишечное кровотечение;
- перитонит;
- сепсис;
- реактивный полиартрит;
- экссудативная энтеропатия с потерей белка, приводящая к развитию гипоальбуминемии, отеков вплоть до анасарки.

Без лечения летальность достигает 15-30%. Описаны случаи фульминантного течения ПМК с развитием некорректируемого обезвоживания и летальным исходом в течение нескольких часов.

Диагностика

Для постановки диагноза ПМК необходимо сочетание 3 факторов, это:

- связь диареи с приемом антибиотиков;
- соответствующая клиническая картина с тяжелым диарейным синдромом, лихорадкой;
- доказательство этиологической роли *C. difficile*.

Выделение возбудителя хотя и представляет собой важный, но имеет второстепенное значение в связи с медленным ростом бактерий. Важнейшим методом верификации ПМК является обнаружение токсинов А и В в кале [9]. Золотым стандартом считается иммуноферментный анализ, который отличается простотой, быстротой получения результатов (2-3 ч), невысокой стоимостью, высокой чувствительностью (63-99%) и специфичностью (75-100%) [10].

Патологические изменения локализуются преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, и для их выявления достаточно провести сигмоскопию, однако у трети больных патологические изменения локализуются только в проксимальной части толстой кишки; в этом случае требуется проведение колоноскопии. При этом обнаруживают характерные фибринозные бляшки желтовато-белого цвета диаметром от 2 мм до 2 см и более, покрывающие язвы слизистой кишечника. Эти бляшки (псевдомембраны) являются специфическим признаком ПМК и служат дифференциально-диагностическим отличием от болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Однако, учитывая тяжесть течения ПМК, проведение колоноскопии в первые дни болезни не всегда оправдано, и в настоящее время выполнение эндоскопии рекомендуется, если только невозможно использовать специфические лабораторные тесты на *C. difficile*, а также в неясных случаях для проведения дифференциального диагноза [11]. При микроскопическом исследовании псевдомембран определяются некротизированный эпителий, клеточный инфильтрат и слизь. При более легких формах заболевания изменения слизистой могут ограничиваться лишь развитием катаральных изменений слизистой оболочки.

Такие методы, как компьютерная томография, УЗИ, имеют второстепенное значение и позволяют лишь выявить утолщение стенки толстой кишки и выпот в брюшной полости.

Клинический анализ крови позволяет обнаружить:

- нейтрофильный лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- иногда — гипохромную анемию.

Лечение

При установлении диагноза ПМК лечение начинают незамедлительно. Проводимая больным ПМК терапия преследует три основные цели:

- купирование острого воспалительного процесса в кишечнике;
- санирование кишечника от спор *C. difficile*;
- профилактику и лечение осложнений ПМК.

Основными принципами ведения пациентов с ПМК являются:

- изоляция больного;
- отмена «виновного» антибиотика;
- антибактериальная терапия;
- энтеросорбция токсинов и бактериальных тел;
- восстановление водно-электролитного баланса;
- восстановление нормального биоценоза кишечника;
- профилактика рецидивов заболевания.

Учитывая высокую резистентность *C. difficile* к антибактериальным препаратам, выбор антибиотиков не велик. Основными препаратами для лечения ПМК являются метронидазол и ванкомицин, которые сопоставимы по клинической эффективности.

Метронидазол назначают по 500 мг 3 р/сут в течение 10-14 дней. Ванкомицин практически не всасывается в кишечнике, что позволяет создать его высокую концентрацию при пероральном приеме. Назначают ванкомицин в дозе 125-500 мг 4 р/сут в течение 7-10 дней.

С целью удаления клостридиальных токсинов и микробных тел из просвета кишечника рекомендуется назначение энтеросорбентов и препаратов, понижающих адгезию микроорганизмов на колонocyтах. Важно помнить, что назначение антидиарейных средств и спазмолитиков строго противопоказано из-за опасности развития грозного осложнения — токсического мегаколона.

С целью восстановления нормального биоценоза применяют:

- препараты микроорганизмов или непатогенных грибов-эубиотиков, проходящих транзитом по ЖКТ и при этом ликвидирующих метаболические ниши для энтеропатогенных микроорганизмов (*S. boulardii*);
- препараты микроорганизмов, относящихся к пробиотикам, нормальным обитателям кишки, создающим благоприятные условия для восстановления резидентной микрофлоры (некоторые штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*); указанные препараты назначаются в максимальных дозировках в течение первых 3-5 дней; затем продолжается длительная, в отдельных случаях до 3 мес, поддерживающая терапия.

Однако ни одна из схем этиотропной терапии не гарантирует полной санации кишечника от спор *C. difficile*. У 20% больных ПМК имеет место рецидивирующее течение, у 2-5% отмечаются множественные рецидивы.

К факторам риска развития рецидивирующего течения ПМК В.А. Малов относит [7]:

- наличие в анамнезе предшествующих эпизодов диарей, обусловленных *C. difficile*;
- заболевания, обусловленные некоторыми штаммами *C. difficile*;
- длительные курсы антибиотикотерапии в анамнезе;
- принадлежность к женскому полу.

Чрезвычайно важным является поиск препаратов, предотвращающих рецидивы заболевания. Полная санация кишечника от спор *C. difficile* может быть достигнута лишь назначением препаратов биологического действия, среди которых только лечебные дрожжи *S. boulardii* (препарат Энтерол®) доказали несомненный эффект в лечении ААД.

Принципиально *S. boulardii* отличаются генетически детерминированной устойчивостью к действию антибиотиков. При этом лечебные дрожжи не колонизируют кишку и полностью выводятся из организма через 2-5 дней после прекращения их приема.

Механизм действия Энтерола реализуется через воздействие на несколько звеньев патогенеза *C. difficile*-ассоциированного колита:

- прямое антимикробное действие в отношении широкого спектра возбудителей и условно-патогенных микроорганизмов (*C. difficile*, *E. coli*, *S. typhi* и др.);
- антитоксическое действие, обусловленное способностью *S. boulardii* нейтрализовать токсины А и В *C. difficile* путем выработки сериновых протеаз, которые разрушают их и одновременно блокируют рецепторы на реснитчатом эпителии кишечника, к которым они фиксируются;
- антисекреторный эффект, связанный с продукцией белка, способного ингибировать синтез циклического АМФ, что ведет к снижению секреции воды и электролитов в просвет кишечника и уменьшению диареи [12];
- улучшение местной иммунной защиты, которое осуществляется за счет увеличения продукции IgA и слизи [13];
- трофическое действие на энтероциты путем высвобождения полиаминов спермина и спермидина [14];
- повышение активности кишечных протеаз за счет увеличения продукции

короткоцепочечных жирных кислот и улучшения пристеночного пищеварения [15];

— снижение активности воспалительного процесса в кишечной стенке за счет подавления продукции противовоспалительных агентов [16].

Каждая доза (250 мг) препарата Энтерол® содержит примерно 5 млрд жизнеспособных клеток *S. boulardii*. Препарат назначается в суточной дозе 1 капсула 2 р/сут на протяжении 7-10 дней.

Лабораторные и клинические исследования показывают высокую биологическую эффективность Энтерола. Так, было показано, что прием Энтерола снижает риск развития ААД в 2 раза, а вероятность возникновения ААД, ассоциированной с *C. difficile*, — в 3 раза [6].

Таким образом, Энтерол® является важным компонентом этиотропной терапии ПМК, необходимым для предотвращения рецидивов заболевания. Препарат может успешно применяться и для профилактики ИААД и в качестве монотерапии для ее коррекции.

Литература

1. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43-50.
2. Gilbert D.N. Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4 (Suppl. 2): 103-9.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. — М.: ГЭОТАР-медцина, 2000; 135.
4. Persky S.E., Brandt L.J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3283-5.
5. Gustafsson A., Lund-Tonnesen S., Berstad A. et al. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721-7.
6. Surawicz C.M., McFarland L.V., Elmer G. et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84: 1285-1287.
7. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека // Журн. микробиол. — 1996. — № 1. — С. 91-96.
8. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранный колит (диагностика и лечение) // Тер. арх. 2001; 8: 75-8.
9. Borriello S.P. Virulence factors of *Clostridium difficile*. In «Recent advances in *Clostridium difficile* and its toxins» Societe Francaise de Microbiologie, Tours, May 4 1995.
10. Vanpoucke H., De Baere T., Claeys G. et al. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of *Clostridium difficile* toxin and/or antigen in stool specimens. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 55-64.
11. Bergstein J.M., Kramer A., Wittman D.H. et al. Pseudomembranous colitis: How useful is endoscopy? *Surg Endosc* 1990; 4: 217-9.
12. Czerucka D., Roux I., Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue-mediated adenosine 3'5' cyclic monophosphate induction in intestinal cells. *Gastroenterol* 1994; 106: 65-72.
13. Buts J.P. et al. *Digestive Diseases and Sciences*, 1990.
14. Buts J.P. et al. *Pediatric Research*, 1994.
15. Girard-Pipau F. et al. *Microbial Ecology in Health and Disease*. — 2002.
16. Dahan S. et al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun*. 2003 Feb;71 (2): 766-73.

Русский медицинский журнал, 2009, т. 17, № 7.





Привет! Я Були - сахаромикета Буларди, - охраняю ваш кишечник!

Энтерол® 250

(Франция)

Принимая антибиотики - не забудьте про Энтерол 250!



Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Хранить в местах, недоступных для детей.

Помните!
1 капсула (пакетик)
2 раза в день.



Энтерол эффективный и безопасный в любом возрасте, даже у новорожденных!

PC MO3 України № UA/6295/02/01, UA/6295/01/01