

УДК 616.34-008.314.4:615.33-07-08

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

М.А. Курышева, к. м. н., доцент, Институт ФСБ России, г. Н. Новгород

Курышева Марина Александровна – e-mail: mari196710@rambler.ru

Диареи, связанные с приемом антибиотиков, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. В статье рассмотрены основные причины развития антибиотикоассоциированных диарей. Представлены схемы лечения антибиотикоассоциированной диареи. На основании собственного наблюдения оценивается эффективность препарата рифаксимин при лечении таких диарей.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированные диареи, антибактериальная терапия.

Diarrheas due to the intake of antibiotics are one of the topical problems of modern medicine. The article discusses the main causes of development of antibiotic-associated diarrheas. Treatment algorithms are presented to help guide the management of patients of diarrheas associated with the intake of antibiotics. The efficacy of the preparation rifaximin in treatment of diarrheas associated with the intake of antibiotics has been evaluated, based on the original study.

Key words: antibiotic-associated diarrheas, antibacterial therapy.

Одной из актуальных проблем современной медицины является изучение побочных реакций на лекарственные средства, частота которых у пациентов в стационаре составляет 10–20% [1]. Одним из осложнений антибиотикотерапии (у 10–30% госпитализированных больных) является антибиотикоассоциированная диарея (ААД) [2, 3].

ААД включает случаи появления жидкого стула в период от 3 дней после начала антибиотикотерапии и вплоть до 4–6 недельного срока после отмены антибиотика. С практической точки зрения важно проводить различие между идиопатическим вариантом ААД (80% случаев) и ААД, обусловленной микроорганизмом *Clostridium difficile*.

В развитии идиопатической ААД принимают участие различные факторы: воздействие на мотилиновые рецепторы, усиление моторики кишечника (макролиды, клавулановая кислота), неполное всасывание препарата (цефоперазон, цефиксим), негативное воздействие на микрофлору желудочно-кишечного тракта (снижение колонизационной резистентности, внедрение патогенных микроорганизмов или избыточный рост условно-патогенной флоры) [2, 3, 4].

Клиника идиопатической ААД характеризуется нерезко выраженным послаблением стула, без повышения температуры тела, лейкоцитоза в крови и без патологических примесей в кале. При колоноскопии воспалительных изменений слизистой оболочки не выявляется.

Главным принципом лечения идиопатической ААД служит отмена антибиотика, что в большинстве случаев ведет к прекращению диареи. При необходимости назначают антидиарейные средства (лоперамид, диосмектит), проводят регидратацию. В клинических исследованиях было доказано профилактическое действие использования следующих пробиотиков в предупреждении ААД по сравнению с плацебо: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii* [4].

Диарея, обусловленная микроорганизмом *Clostridium difficile*. Формы инфекции *C. difficile* варьируют от бессимптомного носительства спор (3% здоровых, 20–40% госпитализированных при лечении антибиотиками) до угрожающего жизни псевдомембранозного колита [4, 5]. Количество

носителей *C. difficile* возрастает при приеме антибиотиков (особенно часто клиндамицина, ампициллина, цефалоспоринов, фторхинолонов), угнетающих рост симбиотной кишечной флоры, которая в норме подавляет жизнедеятельность *C. difficile*. *C. difficile* – облигатно-анаэробная грамположительная спорообразующая бактерия, обладающая природной устойчивостью к большинству антибиотиков. *C. difficile* в просвете кишечника продуцирует токсины А и В, которые связываются с энтероцитами, приводят к воспалению слизистой оболочки и секреторной диарее. В последние годы появился новый штамм *C. difficile* B1/NAP1, вызывающий внутрибольничные вспышки, вырабатывающий большее количество токсинов, имеющий высокую антибиотикорезистентность, чаще рецидивирующий [4, 5].

Группами риска по развитию ААД являются: пациенты, получающие лечение антибиотиками, ингибиторами протонной помпы, валацикловиром; больные с воспалительными заболеваниями кишечника, после операций на брюшной полости, трансплантации органов; лица, длительно пребывающие в медицинских учреждениях [4, 5].

Начало псевдомембранозного колита характеризуется развитием обильной водянистой диареи (с частотой стула до 10–30 раз в сутки) с примесью крови, слизи, гноя. Как правило, наблюдается лихорадка (достигающая до 38,5–40°C), умеренные или интенсивные боли в животе схваткообразного или постоянного характера, общая интоксикация.

Осложнения псевдомембранозного колита: дегидратация и электролитные нарушения, гиповолемический шок, токсический мегаколон, гипоальбуминемия и отеки вплоть до анасарки. К редким осложнениям относятся перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, развитие перитонита, сепсиса. При отсутствии лечения летальность при псевдомембранозном колите достигает 15–30%. У пациентов, которым для лечения основного заболевания необходимо продолжать антибактериальную терапию, в 5–50% случаев наблюдаются рецидивы диареи, а при повторном применении «виновного» антибиотика частота повторных атак возрастает до 80%.

Диагностика псевдомембранозного колита базируется на следующих признаках: возникновение диареи после приема антибиотиков; выявление характерных макроскопических изменений толстой кишки (в первую очередь прямой и сигмовидной) при колоноскопии: псевдомембраны из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином, при легких формах заболевания – развитие катаральных изменений в виде полнокровия и отека слизистой оболочки; своеобразная микроскопическая картина: псевдомембрана содержит некротизированный эпителий, обильный клеточный инфильтрат и слизь; лабораторная диагностика инфекции.

Бактериологическое исследование для диагностики анаэробной *C. difficile* и использование тканевой культуры дорогостоящи и используются лишь в немногих лабораториях. Реакция латекс–агглютинации для выявления токсина

А *C. difficile* более доступна и позволяет быстро установить наличие токсина А в фекалиях. Сегодня в большинстве лабораторий используется иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция для выявления токсина А или токсинов А и В *C. difficile*.

Лечение ААД обусловленной инфекцией *C. difficile*. Обязательным условием является отмена антибиотика, вызвавшего появление диареи, что часто приводит к купированию симптомов болезни. При отсутствии эффекта применяются антибактериальные препараты (метронидазол или ванкомицин, обладающие сравнимой антибактериальной активностью по отношению к *C. difficile*). Метронидазол назначают внутрь по 0,25 г 4 раза в сутки или по 0,5 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней. Ванкомицин применяют по 0,125–0,5 г 4 раза в сутки в течение 7–14 суток. При невозможности перорального их назначения метронидазол вводят внутривенно по 500 мг каждые 6 ч; ванкомицин вводится до 2 г в сутки внутривенно или через тонкокишечный или ректальный зонд или в свечах ректально.

При дегидратации при ААД проводят инфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса. С целью сорбции и удаления клостридиальных токсинов и микробных тел из просвета кишечника рекомендуется назначение энтеросорбентов и препаратов, понижающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах (холестирамин, диосмектит, полимеры). Назначение антидиарейных средств и спазмолитиков противопоказано из-за опасности развития грозного осложнения – токсической мегаколон.

Лечение рецидивов инфекции *C. difficile* проводят по схеме метронидазол или ванкомицин (метронидазол+ванкомицин) *per os* в течение 14 дней, вместе с приемом *Saccharomyces boulardii* в дозе 1 г/сут., затем *Saccharomyces boulardii* в течение 2 недель.

В клинических исследованиях для лечения ААД проходят испытание следующие лекарственные средства: антибиотики (бацитрацин, дифимицин, нитазоксанид, рифаксимин, тейкопланин, тинидазол), полимеры, связывающие токсины (толемавер), моноклональные антитела, вакцина *C. difficile*, внутривенный иммуноглобулин.

Одним из лекарственных средств, успешно проходящих клинические испытания для лечения ААД, является рифаксимин [4, 5, 6]. Рифаксимин – невсасывающийся антибиотик, который используется при лечении острых и хронических кишечных инфекций, печеночной энцефалопатии. При этом лечение хорошо переносится, не вызывает развития аллергии (препарат не всасывается в кишечнике) и доступно в широкой врачебной практике.

Клинический пример. В хирургический стационар поступила больная Л., 46 лет, с диагнозом: острый панкреатит, для лечения которого получала спазмолитики, антисекреторные препараты, ферменты, инфузионную терапию, цефтриаксон. На фоне проводимого лечения в первые трое суток купирован болевой синдром и диспепсические

проявления, был оформленный стул 1 раз в сутки. При проведении ФГДС патологии не выявлено. УЗИ брюшной полости в динамике не обнаружило признаков обструкции желчевыводящих путей и расширения протоков поджелудочной железы. Уровень амилазы и липазы крови был нормальным. На четвертые сутки пребывания в стационаре у пациентки появилась водянистая диарея 10 раз в сутки без примеси крови, схваткообразная боль в животе, резкая слабость, потеря аппетита и лихорадка 38°C. В крови нарастал лейкоцитоз (с $7,4 \times 10^6/\text{л}$ при поступлении до $26,4 \times 10^6/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг влево, повысилось СОЭ (с 16 мм/ч до 28 мм/ч), в копрограмме – лейкоциты и эритроциты. Уровень амилазы и липазы кров и оставался нормальным. При бактериологическом исследовании кала патогенной кишечной микрофлоры выделено не было. При проведении исследования кала ПЦР на токсины *C. difficile* A и B – они были обнаружены. При колоноскопии – катаральный колит. Пациентке поставлен диагноз антибиотикоассоциированного колита, вызванного *C. difficile* среднетяжелого течения и начата внутривенная регидратационная терапия, назначен рифаксимин 400 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 14 дней; прием диосмектита по 2 пакетика 4 раза в сутки; панкреатина с каждым приемом пищи. Проводимая терапия привела к урежению диареи и уменьшению болей в животе на 2-е сутки лечения, нормализации стула и исчезновению интоксикации на 5-е сутки. Для профилактики рецидивов ААД

после приема рифаксимины назначен *Saccharomyces boulardii* в дозе 1 г/сут. и продолжен прием панкреатина для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в течение месяца. В течение года наблюдения рецидивов ААД не наблюдалось.

Выводы: врачи, проводящие антибактериальную терапию, должны помнить о возможности побочного действия препаратов – антибиотикоассоциированной диарее, возникающей в период от 3 суток до 6 недель после применения антибиотиков. При сохранении диареи после отмены препаратов, явлениях интоксикации, частой и упорной диарее следует предполагать инфекцию *C. difficile*, проводить ее диагностику и лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова и В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
2. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 208 с.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотикоассоциированная диарея. Гастроэнтерология. Приложение к журналу «Consilium medicum». 2007. № 1. С. 20–24.
4. Hookman P., Barkin S. J. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J. Gastroenterol. 2009. № 15 (13). P. 1554–1580.
5. Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Treatment of Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases. 2008. № 46. P. 32–42.
6. Johnson S., Schriever C. Interruption of Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea Episodes by Serial Therapy with Vancomycin and Rifaximin. Clinical Infectious Diseases. 2007. № 44. P. 846–848.