



УДК 616.34 - 008.314.4 : 615.341] - 08

Ю.Л. Федорченко, О.В. Декин, Н.Г. Пузынина, В.Н. Руденко,
А.Е. Емельяненко, Т.А. Меджиборская

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Госпиталь УВД Хабаровского края; Дальневосточный государственный
медицинский университет, г. Хабаровск

Одной из частых и актуальных причин диареи в практике современной медицины является прием антибиотиков. Считается, что расстройства стула возникают у 2-26% пациентов, принимающих или принимавших накануне антибиотики различных групп [1]. Такая клиническая ситуация носит название антибиотикоассоциированной диареи (ААД). У данного состояния есть свои критерии. Они достаточно просты: 1) отсутствие других причин поноса и 2) развитие заболевания на фоне антибактериальной терапии или в течение 4 нед. после ее окончания. ААД может возникнуть в связи с применением любого антибактериального препарата, даже метронидазола и ванкомицина, которые используются для лечения крайне тяжелой формы ААД — псевдомембранозного колита. В Европе первое место по развитию ААД занимает клиндамицин, далее по убывающей: линкомицин, ампициллин, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин. В США, в связи с большей приверженностью врачей к цефалоспоринам, они являются главной причиной ААД, вслед за ними идут пенициллины [2]. Клинический интерес представляют исследования, в которых показано, что развитие ААД не зависит от способа введения антибиотика: не обязательно принимать препараты внутрь, может возникнуть диарея и после парентерального попадания антибиотика в организм [3].

Основной механизм формирования ААД — это подавление антибактериальными препаратами нормаль-

ной кишечной флоры, при этом происходит размножение сапрофитной, условно-патогенной флоры: стафилококков, протей, дрожжевых грибов, энтерококков, клебсиелл, синегнойной палочки. Известно, что многие облигатные бактерии кишечника (бифидумбактерии, *E.coli*) подавляют рост и выделение токсинов таких патогенных микроорганизмов, как *Clostridium difficile* (является причиной псевдомембранозного колита). Под действие антибиотиков защитные бактерии гибнут, а другие, более устойчивые, начинают продуцировать ферменты, в частности β -лактамазы. Эти ферменты способны инактивировать антибиотики и тем самым способствовать росту *Clostridium difficile*.

У большинства больных ААД начинается на 4-10 сут после начала антибактериальной терапии. У 25% больных она возникает не во время лечения, а в течение 4 нед. после его окончания. Описаны случаи ААД, появившейся в первые часы антибактериальной терапии и даже после единственной дозы антибиотика, введенного с профилактической целью перед хирургическим вмешательством [4].

Выделяют три степени тяжести ААС: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Последняя чаще всего связана с токсинообразующим штаммом *Clostridium difficile*, выделяющим А- и В-токсины, и носит название псевдомембранозного колита. Такое определение данного заболевания связано с особой морфологической картиной поражения слизистой кишечни-

ка: образование множества мелких, от 2 до 10 мм, желтоватых бляшек (псевдомембран) на фоне отечной и гиперемизированной слизистой оболочки [3, 5].

Главный симптом ААД — понос. Как правило, стул водянистый, обильный, с неприятным запахом, но без большого количества крови и слизи. Наблюдаются также схваткообразные боли в животе, чаще в левом боковом фланке, метеоризм, болезненность живота при пальпации, лихорадка, похудание, утомляемость. В анализе крови чаще имеет место лейкоцитоз, иногда до $30-40 \cdot 10^9/\text{л}$; в копрограмме присутствуют лейкоциты, нейтральный жир, мышечные волокна. При бактериологическом исследовании кала выявляется дисбактериоз различной степени.

Существуют современные методики диагностики ААД — газовая хроматография с масс-спектрометрией. Она выявляет спектр бактерий, которые могут служить причиной ААД. Для диагностики псевдомембранозного колита рекомендуется определять в кале токсины клостридий, в том числе иммуноферментным анализом. Одним из ведущих методов диагностики является эндоскопическое исследование кишки.

В лечении ААД помимо отмены антибиотиков, вызвавших данный синдром, рекомендуется назначать так называемые кишечные антисептики: эрсефурил, фуразолидон, бисептол, интетрикс, метронидазол. В случае псевдомембранозного колита, единственным антибактериальными препаратами для его лечения являются ванкомицин или метронидазол, в том числе для парентерального применения. В терапии ААД широко используются пробиотики: бактисубтил, линекс, бифиформ; ферментные препараты: креон, мезим, панкреофлат; антидиарейные лекарства: лоперамид, смекту, энтеросорбенты; селективные спазмолитики: спазмомен, метеоспазмил [2, 5]. В случае тяжелого течения ААД необходимо восстановление потерь жидкости, электролитов, белка, витаминно-замещающая терапия.

У ряда больных после прекращения приема антибиотиков, вызвавших ААД, все симптомы быстро исчезают, у других обильный понос продолжается до 8 нед., приводя к гипоальбуминемии и электролитным нарушениям. Тяжелая форма ААД — псевдомембранозный колит — является прогностически неблагоприятным состоянием, летальность при нем может достигать 30% [3].

Не следует забывать, что помимо ААД у больного часто имеется и другое заболевание, по поводу которого и назначались антибиотики, что, естественно, усугубляет клиническую ситуацию.

В качестве примера тяжелого течения ААД у больной с множественной сопутствующей патологией приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная Ф., 51 г., находилась на лечении в терапевтическом отделении госпиталя УВД Хабаровского края с 25. 01. 05 г. по поводу бронхиальной астмы, эндогенного генеза, тяжелого течения, гормонозависимой, стадии обострения, хронического легочного сердца в стадии субкомпенсации, дыхательной недостаточности 3 ст., катарального двустороннего гайморита. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2 типа, среднетяжелого течения, компенсированный;

гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 ст., риск 4 ст., ХСН 2 функционального класса; диффузный эутиреоидный зоб 1 ст.; хронический калькулезный холецистит вне обострения; остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника; хроническая венозная недостаточность нижних конечностей 1 ст.

Больная поступила в стационар в связи с усилением одышки, учащением приступов бронхиальной астмы, появлением слизисто-гнойной мокроты, повышением температуры тела до 38°C . Страдает бронхиальной астмой около 20 лет, из них 10 лет принимает регулярно глюкокортикоидные гормоны (до 20 мг преднизолона в сутки). Состояние больной при поступлении было тяжелым, внешне у больной имел место диффузный акроцианоз, кушингоидный тип ожирения; в легких определялись сухие рассеянные хрипы, тоны сердца были глухими, отмечалось увеличение правой и левой границ сердца на 1-1,5 см, печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, наблюдались отеки стоп. При лабораторно-инструментальном обследовании выявлен лейкоцитоз крови до 10,7 тыс. в мкл, в мокроте — преобладание нейтрофильных лейкоцитов. При рентгенологическом исследовании легких инфильтративных и очаговых изменений не выявлено, в околоносовых пазухах имелась рентгенологическая картина катарального двустороннего гайморита.

Больной назначено лечение, включающее ингаляционные β -адреномиметики, ингаляционные глюкокортикоидные препараты; увеличена до 30 мг доза преднизолона внутрь. В связи с лихорадкой, пангайморитом, слизисто-гнойной мокротой, больной был назначен внутримышечно цефотаксим — 2 г в сут в течение 7 дн. Кроме того больная получала верапамил, эуфиллин, гастал.

В стационаре в течение 2 нед. произошло общее улучшение самочувствия пациентки, нормализовалась температура тела, уменьшилась одышка, кашель, мокрота стала светлой.

07.02.05 г., после погрешности в диете, в том числе приема жирной пищи, молока, у больной появилась тошнота, многократная рвота, боли в правом подреберье, вздутие живота. Стул был оформленный. При осмотре больной отмечалась болезненность в правом подреберье при пальпации, болезненность в т. Керра. УЗИ желчного пузыря выявило наличие крупного камня (1,8 см) в пришеечном отделе желчного пузыря, пузырь был нормальных размеров, но стенки его утолщены до 0,7 см (норма 0,3 см). Больная неоднократно осматривалась хирургом, состояние расценено как обострение калькулезного холецистита, рекомендовано консервативное лечение с дальнейшей плановой операцией. Больной проводилась терапия с применением спазмолитиков, анальгетиков, противорвотных средств, и к 10.02.05 г. самочувствие улучшилось, боль в животе и тошнота не беспокоили. Больная 10.02. 05 г. была переведена в хирургическое отделение госпиталя, где 14.02.05 г. проведена лапароскопическая холецистэктомия. До и после операции больной проводилась антибиотикотерапия цефотаксимом и цефтриаксоном по 2 г в сут, всего 7 дн.

В первые дни после операции больная чувствовала себя неплохо, послеоперационный период протекал нормально. Однако через 6 дней, 20.02 05 г., у больной

появились боли в животе разлитого характера, частый, до 10 раз в день, жидкий стул со слизью, неприятным запахом, слабость, температура тела повысилась до 38°C. При осмотре отмечалась болезненность при пальпации в мезогастрии, живот был мягким. В крови увеличилось число лейкоцитов до 12 тыс. в мкл. На контрольной УЗИ брюшной полости дополнительных образований в ложе желчного пузыря не определялось, холедох — нормальных размеров, свободной жидкости в брюшной полости не было.

Состояние больной первоначально было расценено как билиарная диспепсия в результате холецистэктомии. Назначены антациды, энтеросорбенты, кишечные ферменты. Больная 22.02.05 г. переводится в терапевтическое отделение на долечивание. Однако в дальнейшем у больной продолжают сохраняться жидкий стул до 5-6 раз в день, с неприятным запахом, с зеленоватой слизью, небольшие боли в животе разлитого характера, вздутие живота, анорексия. Температура тела была повышена до 38-39°C. При пальпации живот был мягким, но болезненным по ходу толстого кишечника. В крови уменьшилось количество гемоглобина до 102 г/л, увеличилось количество лейкоцитов до 33×10^9 /л, отмечался нейтрофилез со сдвигом формулы до единичных юных нейтрофилов, СОЭ повысилось до 40 мм/ч. При анализе кала в копрограмме определяли большое количество слизи, неперевариваемой клетчатки, мышечных волокон, 50-60 нейтр. в п. зр. Взят анализ кала на дизентерийную группу и сальмонеллез — результат отрицательный. При бактериологическом исследовании кала от 28.02.05 г. установлено, что *E.coli* отсутствовала, патогенных энтерококков нет, 10^6 — грибы кандиды, 10^6 — *Staph. haemolyticus*.

К сожалению, по ряду объективных причин не было возможности исследовать кал на клостридиальную инфекцию, в том числе на токсины А и В.

В связи с тем, что у больной сохранялись вздутие и боли в животе и при пальпации стал определяться синдром раздражения брюшины в правых нижних отделах живота, отмечалась повышенная температура тела до 38°C, в крови гиперлейкоцитоз, решено было провести релапароскопию и ревизию брюшной полости.

28.02.05 г. при релапароскопии в ложе желчного пузыря нет признаков воспаления, удален 1 литр прозрачной асцитической жидкости, отмечалось утолщение и отечность стенок толстого кишечника без налетов и фибрина.

Проведен консилиум с участием сотрудников кафедры факультетской терапии Дальневосточного государственного медицинского университета. Настоящая ситуация была расценена как антибиотикоассоциированная диарея на введение цефалоспоринов, тяжелого течения, по типу псевдомембранозного колита (вероятный диагноз, учитывая невозможность лабораторного выявления *Cl.difficile*). Следует отметить, что больная категорически отказывалась от ректороманоскопии и колоноскопии. Назначено лечение, включающее строгую диету с "0" до "1" стола по Певзневу, метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в, бактисубтил 2 кап. 3 раза в день, бифиформ по 2 кап. 4 раза в день, эспумизан 2 т. 3 раза в день, смекту по 1

пак. 4 раза в день, омез 20 мг 2 раза в день (учитывая наличие изжоги и прием преднизолона). Больной проводилась инфузия плазмозамещающих растворов, свежезамороженной плазмы и альбумина, учитывая гипопроотеинемия (до 41 г/л общего белка), возникшую на 2 нед. диареи. Состояние больной в течение следующих 2 нед. стало улучшаться, температура тела снизилась до субфебрильных значений по вечерам, утром была нормальной, стул сократился до 2-3 раз, полугоформленный, боли в животе не беспокоили. Но 10.03.05 г. состояние больной осложнилось развитием тромбоза правой подключичной вены в месте установленного катетера. Правая рука отекала, появились боли в руке, вновь повысилась температура тела до 38°C. При проведении доплерографии вен правой руки выявлен тромбоз на уровне правой подключичной вены. На этом фоне усилились диспепсические явления, участился стул до 10 раз в день, жидкий, без примесей. Подключичный катетер у больной удален. С учетом ААД больной назначен ванкомицин по 1 г 2 раза в день, а также сандостатин по 100 мкг 3 раза в день п/к, фраксипарин 0,3 мл 2 раза в день п/к, а затем и варфарин — 5 мг в сут, детралекс по 1 т. 2 раза в день. Остальное лечение оставалось прежним.

В течение следующих 3 нед. состояние больной улучшалось, постепенно нормализовалась температура тела, боли в животе не беспокоили, стул нормализовался с кратностью дефекации 2-3 раза в день, больная стала активнее, улучшился аппетит, произошла реканализация подключичной вены справа (по данным УЗИ). В анализах крови нормализовалось число лейкоцитов, СОЭ была повышенной до 38 мм/ч, сохранялась небольшая анемия (Hb — 111 г/л, эритроциты — $3,5 \times 10^{12}$ /л.). Белок крови увеличился до 58 г/л. В копрограмме сохранялись неперевариваемая клетчатка и мышечные волокна, количество лейкоцитов уменьшилось до 5-10 в п/зр. При бактериологическом исследовании кала: *E.coli* — 10^9 , *E.coli* в 100% — гемолитическая, патогенных стафилококков нет, патогенных энтеробактерий нет, грибы рода *Candida albicans* — 10^7 .

В связи с развитием у больной ААД, тромбоза правой подключичной вены, ей временно была уменьшена доза преднизолона внутрь (который пациентка получала по поводу бронхиальной астмы) до 5 мг в сут, и даже был период полной отмены данного препарата на срок до 10 дней. В результате у пациентки появились признаки хронической надпочечниковой недостаточности, проявившиеся в усилении слабости, склонности к гипотонии, в эпизодах гипогликемии на фоне неизменной инсулинотерапии, которую больная получала в связи с сахарным диабетом, в усилении полиурии, меланодермии. На этом фоне вновь участилась диарея до 10 раз в сут, но без примесей и запаха. Температура тела была нормальной, болей в животе не отмечалось, пальпация живота была безболезненной. На стопах и голенях усилились отеки. В анализах крови сохранялась анемия до 89 г/л гемоглобина, эритроцитов — $3,6 \times 10^{12}$ /л, цв. пок. — 0,75, лейкоц. — $16,5 \times 10^9$ /л, формула — без особенностей, СОЭ — 25 мм/ч. В биохимическом анализе уровень общего белка составил 48,4 г/л, калий — 3,3 ммоль/л. Больной был назначен преднизолон до 30 мг в сут, продолжена терапия смектой, линексом, бифиформом в прежних до-

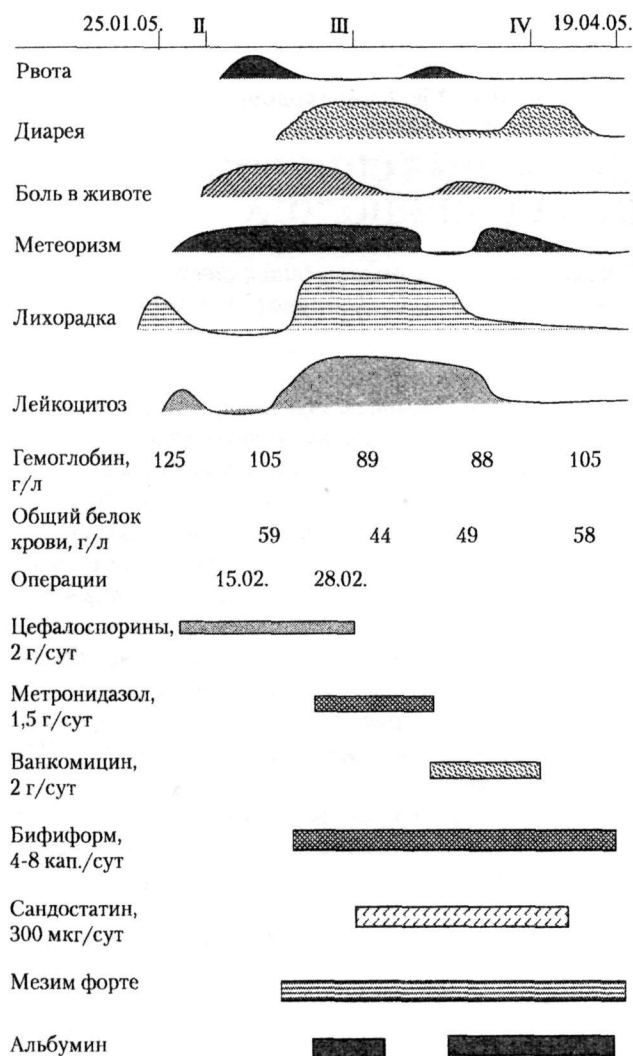


Схема течения болезни больной Ф.

зировках, хилак форте до 60 кап. 3 раза в день во время еды, добавлен имодиум до 16 мг в сут, мебеверин по 200 мг 2 раза в день, ферменты: креон, мезим форте во время еды; в/в вводился альбумин, солевые плазмозамещающие растворы, препараты железа. Данная терапия проводилась в течение 18 дней. В результате

лечения состояние больной улучшилось, исчезли симптомы отмены глюкокортикоидных гормонов, нормализовался стул по частоте и консистенции, самочувствие больной стало удовлетворительным. В крови сохранялась анемия до 105 г/л гемоглобина, число лейкоцитов снизилось до $11 \times 10^9/\text{л}$, белок крови увеличился до 58 г/л. При бактериологическом исследовании кала патогенных энтеробактерий и стафилококков, гемолитических кишечных палочек не обнаружено, грибов *Candida albicans* — до 104.

Больная выписана из стационара 19.04.05 г., проведя в госпитале, в общей сложности, 82 дня (см. схему течения болезни на рисунке). Пациентке было рекомендовано продолжить терапию преднизолоном в поддерживающей дозе 10 мг в сут, лечение бифиформом, мезимом форте, хилак форте, мебеверином, препаратами железа.

Приведенный нами случай демонстрирует вариант тяжелого течения ААД у больной с массой сопутствующих заболеваний, которые усугубили и без того серьезную клиническую ситуацию у данной пациентки. В лечении заболевания был использован практически весь арсенал лекарственных средств, рекомендованных для терапии ААД, включая метронидазол, ванкомицин, сандостатин, пробиотики, пребиотики, антидиарейные и ферментные препараты. В результате приложенных усилий различными специалистами госпиталя УВД больная выписана в удовлетворительном состоянии, однако лечение еще не завершено и амбулаторно пациентка будет пристально наблюдаться у врача-терапевта и гастроэнтеролога.

Л и т е р а т у р а

1. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда и др. / М.: Практика, 2002. Т.1. С. 1103-1104.
2. Bartlett J.G. Antibiotic - associated diarrhea. // Clin. Infect. Dis. 1992. Vol. 15, P.573.
3. Borriello S.P. Clostridial disease of the gut. // Clin. Infect. Dis. 1995. Vol. 20, P.242.
4. Riegler M. // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95, P. 2004.
5. Finegold S.M. // Scand. J. Infect. Dis. 1986. Vol. 49, P. 160.

