ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ:

МЕСТО ПРОБИОТИКОВ

Антибактериальные препараты, как и многие другие лекарственные средства, имеют побочные действия, одним из которых является антибиотико-ассоциированная диарея (ААД). Наряду с легкими идиопатическими формами в практике врача встречаются и тяжелые формы ААД. Основной возбудитель тяжелых форм – это бактерия *Clostridium difficile*. Диарея, вызванная клостридией, склонна к рецидивам. Наряду с этиотропной терапией клостридиальной инфекции, эффективными препаратами для профилактики и лечения ААД являются пробиотики.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики.

M.F. OSIPENKO, MD, Prof., E.A. BIKBULATOVA, PhD in medicine, S.I. KHOLIN, PhD in medicine, associate professor
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

PREVENTION AND THERAPY OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA: PLACE OF PROBIOTICS

Antibacterial drugs as many other drugs have side effects, one of which is antibiotic-associated diarrhea (AAD). In addition to light idiopathic forms the practicing clinicians faces AAD grave forms. The major causative agent of grave forms is bacterium *Clostridium difficile*. Clostridium-induced diarrhea is inclined to recurrences. In addition to etiotropic therapy of Clostridium infection probiotics are effective drugs for prevention and therapy of AAD.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics.

Антибактериальные препараты являются основными лекарственными средствами для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы. Открытие этой группы препаратов Флемингом был несомненным прорывом в медицине и позволил существенно продлить человеческую жизнь. Однако применение антибиотиков, как и большинства лекарственных препаратов, может сопровождаться рядом нежелательных явлений. Условно их можно подразделить на аллергические и токсические побочные эффекты, формирование резистентных штаммов микроорганизмов, поражение паренхимы печени, поражение почек, периферической нервной системы, органов кроветворения и развитие антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) [1]. Антибиотики могут вызвать не только гибель патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры в естественных биотопах, в том числе и в кишечнике. Согласно современному определению, ААД – это наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение 2-х или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2-х месяцев на фоне применения антибактериальных препаратов [2]. У большинства больных ААД развивается в момент приема антибиотиков или сразу после завершения курса лечения, однако у 30% она может возникнуть в течение 2-х месяцев после отмены. Поэтому сбор лекарственного анамнеза во всех случаях неясной диареи очень важен. Способ введения антибиотиков не

имеет значения – диарея может возникнуть как при пероральном, так и при парентеральном приеме.

Однако не все лица, получающие антибактериальную терапию, подвержены развитию ААД. Выделяют следующие факторы риска: группа препарата, длительность лечения, повторные курсы приема, комбинированная антибактериальная терапия, возраст младше 5 и старше 60 лет, длительная госпитализация, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, медицинские манипуляции, энтеральное питание, беременность, химиотерапия, прием препаратов, снижающих кислотность, заболевания ЖКТ.

Диарея, ассоциированная с антибиотиками, может быть неинфекционной и инфекционной природы. В подавляющем большинстве случаев встречается неинфекционная или идиопатическая ААД. Механизмы ее возникновения различны: воздействие ряда антибиотиков на моторику пищеварительного тракта (макролиды, клавулановая кислота), аллергические и токсические эффекты, осмотический эффект в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов. Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений. Это эпизоды водянистой диареи без крови в кале, без интоксикации и лихорадки, без лейкоцитоза в крови, которые прекращаются спонтанно даже без лечения.

ААД инфекционной природы имеет иное происхождение и регистрируется примерно в четверти случаев. Под воздействием антибиотиков патогенные и условно-патогенные микроорганизмы начинают активно питаться

и размножаться при отсутствии конкуренции за выживание при снижении количества резидентных микроорганизмов.

Инфекционная ААД имеет более тяжелое течение и более высокую частоту осложнений [3]. Любые антибиотики могут вызывать ААД, но чаще всего тяжелые формы возникают при приеме линкозамидов – клиндамицина и линкомицина – в 8–26% случаев [4], пенициллинов, в основном амоксициллина и ампициллина – 5–25% случаев, цефалоспоринов первых генераций (цефазолин, цефалексин) – 15–20% [5–7].

Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений. Это эпизоды водянистой диареи без крови в кале, без интоксикации и лихорадки, без лейкоцитоза в крови, которые прекращаются спонтанно даже без лечения

Чаще всего этиологической причиной диареи являются *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* O157:H7, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентный, протей, энтерококки. Наиболее тяжелые формы развиваются при диарее, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [8].

C. difficile – наиболее частый возбудитель инфекционной диареи у госпитализированных пациентов в развитых странах. У 35% больных с лейкоцитозом более 15 тыс. и диареей неясного генеза выявляются токсины именно этой бактерии. В течение последних двух десятилетий частота ААД, вызываемых именно *C. difficile*, неуклонно возрастает. В Канаде в 2000 г. было зарегистрировано 3 262 случаев, а в 2003 г. уже в 2 раза больше – 7 004 (Канада, Квебек). Летальность от ААД составила в 2000 г. 12%, а в 2003 г. достигла 18%. В 1996 г. в США количество случаев клостридиальной диареи составляло 31 на 100 тыс. населения; в 2005 г. этот показатель возрос почти в 3 раза (составив 84 случая на 100 тыс. населения) [8–10].

C. difficile представляет собой анаэробную грамположительную спорообразующую палочку, резистентную к большинству антибиотиков. Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют два мощных белковых экзотоксина: токсин А и токсин В (некоторые штаммы продуцируют только токсин В). Токсин А повреждает энтероциты и колоноциты, что приводит к дезорганизации цитоскелета, нарушению синтеза белка, округлению клеток эпителия толстой кишки и их гибели. В собственной пластинке воспалительный ответ сводится к захвату нейтрофилов с последующим образованием псевдомембран на поверхности поврежденного эпителия. Токсин В обладает системным повреждающим воздействием на макроорганизм, особенно он тропен к нервной системе [3].

Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до фульминантного колита. Варианты заболевания: легкая субклиническая форма «mild illness», более тяжелая – сегментарный геморрагический колит и тяжелая – псевдомембранозный колит (ПМК). Основной признак ААД –

частый водянистый стул и у 30% больных – гематохезия, гиповолемия. При прогрессировании заболевания присоединяются явления эндотоксикоза, лихорадка от субфебрильных до фебрильных цифр, в крови выявляется лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$ и гипоальбуминемия. Локализация поражения – преимущественно прямая кишка и дистальные отделы ободочной кишки [11].

ПМК – это глубокое повреждение кишечной стенки, этиологическим фактором которого является только *Clostridium difficile* с формированием особого морфологического субстрата заболевания – псевдомембран из фибрина, напластовавшегося на некротизированные участки кишечного эпителия. Возможны такие осложнения, как перфорация кишки, перитонит, нарушение электролитного баланса, токсический мегаколон. Летальность составляет около 30%. Клиника ПМК характеризуется частым жидким стулом, тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой, болями в животе, снижением артериального давления, появлением периферических отеков. При инфекции *E. coli* O157:H7 диарея часто бывает с кровью как следствие воздействия токсина Шиги. Главное осложнение – гемолитико-уремический синдром. При выявлении *Klebsiella oxytoca* для купирования симптоматики достаточно отмены АБ и НПВП, если они применялись в качестве сопутствующей терапии.

Самые распространенные и доступные в настоящее время методы диагностики *Clostridium difficile*:

1. Определение цитотоксичности культур клеток. Прямой фекальный тест на цитотоксин с использованием цитоклонов (например, Premier Cytoclon A+B EIA) позволяет проводить количественную оценку цитотоксичности [2].
2. Метод качественной оценки ELISA – тест на токсины А и В. Определение А-токсина клостридий с помощью латекс-агглютинации или исследование связанными ферментами (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до фульминантного колита. Варианты заболевания: легкая субклиническая форма «mild illness», более тяжелая – сегментарный геморрагический колит и тяжелая – псевдомембранозный колит

Инфекция *C. difficile* имеет узкий спектр антибиотикочувствительности и склонна к рецидивам. Терапия первого эпизода – это метронидазол или пероральный ванкомицин, однако у 15–30% пациентов развиваются повторные эпизоды. Риск развития второго и последующих эпизодов заболевания достигает 33–60% [12–14]. Препаратом резерва является фидаксомицин 200 мг 2 р/сут, курс 10 дней, при этом рецидивы ААД наблюдаются реже.

Эффективность пробиотиков в качестве средства для предупреждения и лечения ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет уровень доказательно-

сти А, что подтверждено данными более 20 метаанализов [15]. Распространено мнение, что терапию пробиотиками при ААД следует начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза, и продолжать до 3 месяцев [16].

Наиболее убедительные для лечения ААД данные получены в отношении следующих микроорганизмов: *Saccharomyces boulardii*, особенно в сочетании с *Enterococcus faecium* или *Enterococcus faecium* SF68, *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium longum* (109 КОЕ/сут. Все эти пробиотики при сравнительной оценке оказались эффективнее плацебо в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи. Клинические исследования демонстрируют хороший совокупный результат, прежде всего, для пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces* spp [17].

В Новосибирске в 2013–2014 гг. с целью выявления клостридиальной инфекции было обследовано 95 человек с хронической диареей неустановленной этиологии. Из них мужчин – 61 человек (65%), женщин – 34 человека (35%). Большинство из них были в возрастном интервале 40–60 лет – 50 человек (53%). Антибиотики получали в стационаре 11 человек (16%), 56 – амбулаторно (84%). Инфицирование *C. difficile* было выявлено у 5 человек (4,2%). У 2 из них клостридиальная инфекция была обнаружена на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Две другие пациентки работали в медицинских учреждениях и входили, таким образом, в группу риска, так как инфекция *C. difficile* в подавляющем количестве случаев бывает нозокомиальной. Пятая пациентка, женщина М. 53 лет, за последний год неоднократно получала курсы антибактериальной терапии, в том числе и при стационарном лечении, по поводу заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов. Поступила в терапевти-

ческое отделение с лихорадкой неясного генеза, на фоне назначенного лечения у пациентки начался очередной эпизод тяжелой диареи, при обследовании выявлена клостридиальная инфекция [18].

Наиболее эффективные мероприятиями борьбы с ААД – это превентивные меры:

- Избегать антибактериальной терапии без строгих показаний.
- Избегать комбинаций антибиотиков, имеющих больший риск развития ААД и мембранозного колита.
- Избегать назначения антибиотиков широкого спектра действия. Осторожное назначение антибиотиков с профилактической целью, в том числе после хирургических вмешательств.
- Госпитализация в пожилом возрасте по строгим показаниям.
- Назначение кислотосупрессивной терапии по показаниям.
- Соблюдение правил гигиены, в том числе мытье рук. Контаминация рук после контакта с больным *C. difficile* отмечается до 70% случаев. Наиболее эффективна обработка рук хлоргексидином. Споры *C. difficile* живут в сухом виде месяцами и устойчивы к обычным методам дезинфекции.

Таким образом, врачи, работающие в практическом здравоохранении, должны иметь повышенную настороженность в отношении клостридиальной инфекции в случаях хронической диареи у пациентов, особенно получавших антибактериальную терапию. По нашим данным, эта инфекция встречается не только у пожилых лиц или у лиц, получавших курсы антибиотиков в стационаре, но и у молодых, в том числе получавших лечение амбулаторно [19]. Препаратами для безопасной профилактики и лечения ААД являются пробиотики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Ann Med*, 2016, 48(4): 246–55.
2. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик-ассоциированная диарея в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. *РМЖ, гастроэнтерология*, 2012, 5: 3–6.
3. Brito GA, Carneiro-Filho B, Oria RB, Destura RV, Lima AA, Guerrant RL. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(7): 1271–1278.
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. *Consilium medicum*, 2002, 2: 24–26.
5. Bartlett JG and Gerding DN. Clinical Recognition and Diagnosis of Clostridium difficile Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46: S12–8.
6. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея – подходы к диагностике и лечению. *Фарматека*, 2007, 13: 89–93.
7. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract*, 2016 Aug, 31(4): 502–13.
8. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile – associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(9): 549–557.
9. Vardakas KZ, Triguiridis KK, Boukouvala E, Falagas ME. Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2016 Jul, 48(1): 1–10.
10. Bricker E, et al Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 25: 13–18.
11. Wiedel N, Gilbert J, Baloun B, Nelson C. Clostridium difficile Associated Diarrhea. *S D Med*, 2016 Mar, 69(3): 124–7.
12. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*, 2016 Mar 21, 22(11): 3078–104.
13. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *NEJM*, 2006, 354: 2200.
14. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 302–7.
15. Cohen S, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31: 431–455.
16. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. *Лечащий врач*, 2010, 10: 83–84.
17. Cremonini F et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 8.
18. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. пробиотики в лечении диарейного синдрома. *Фарматека*, 2008, 13: 36–41.
19. Осипенко М.Ф. Применение пробиотиков в лечении патологии внутренних органов. *Фарматека*, 2005, 14: 16.