

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Kholiev Bakhodir Oltibayevich
Bukhara State Medical Institute
named after Abu Ali ibn Sina,
Uzbekistan, Bukhara, A. Navoi St. 1
Phone number: +998 (65) 223-00-50
e-mail: xoliyev.baxodir@bsmi.uz

Резюме: Статья посвящена современным подходам к диагностике и лечению псевдомембранозного колита. Приведено клиническое наблюдение больного с синдромом диареи. Диагноз псевдомембранозного колита был установлен на основании анамнеза, клинико-лабораторной картины, обнаружения *Clostridium difficile*.

Ключевые слова: антибиотик - ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, ванкомицин, синдром диареи.

Известно, что первое использование антибактериальных препаратов (АБП) можно отнести к началу 1940-х годов, когда впервые был применен пенициллин. В 1929 г. английский микробиолог А. Флеминг установил, что противомикробное действие зеленой плесени обусловлено особым веществом – пенициллином. Тем не менее еще в XV–XVI веках зеленая плесень использовалась при лечении гнойных ран. Позднее пенициллин в чистом виде был получен английскими учеными Г. Флори и Э. Чейном (в 1940 г.) и независимо от них советскими учеными З.В. Ермольевой и Т.И. Балезиной (в 1942 г.).

С эпохи открытия АБП начинается описание случаев антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Первое упоминание о развитии псевдомембранозного колита (ПМК) относится к 1893 г., когда Дж. Финней выявил на аутопсии в кишечнике фибринозные “дифтеритические мембраны”, что и послужило основанием для введения в практику этого термина.

С каждым годом количество лиц, употребляющих антимикробные препараты, в мире возрастает, приближаясь к 1,5 млн. в год, при этом у каждого третьего развивается либо нарушение микробиоты, либо ААД. В 52% случаев обращения за медицинской помощью антибиотики назначаются необоснованно, причем ведущим показанием являются респираторные вирусные инфекции. Около половины жителей России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии, и поэтому начинают принимать АБП при первых

симптомах респираторных вирусных инфекций и гриппа. От 60 до 95% семей в России имеют АБП в своей домашней аптечке.

К причинам развития ААД можно отнести не только бесконтрольное применение антибиотиков, но и несоблюдение режима приема, использование высоких доз АБП, возраст пациентов (до 5 лет и старше 65 лет), а также тяжелые соматические заболевания [1–3].

Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение ААД. Легкое течение ААД сопровождается водянистой диареей от 3 до 7 раз в сутки в сочетании с умеренно выраженным абдоминальным болевым синдромом. При среднетяжелом течении частота диареи достигает 10–15 раз в сутки, присоединяется умеренный лейкоцитоз и дегидратация, температура тела редко превышает 38°C. При тяжелом течении частота диареи достигает 15–20 раз в сутки, появляется примесь крови в стуле, отмечается тяжелая дегидратация с электролитными нарушениями, развитием гипопроотеинемии за счет гипоальбуминемии, повышение уровня креатинина, высокий лейкоцитоз со сдвигом влево до юных форм, лихорадка до 40°C. При проведении фиброколоноскопии в большинстве случаев обнаруживают псевдомембраны. Могут развиваться такие осложнения, как токсический мегаколон и кишечная непроходимость.

По течению выделяют острую и рецидивирующую формы ААД. К сожалению, у 30% пациентов имеет место рецидивирующая форма течения, которая может быть связана как с обострением первоначальной инфекции, так и с инфицированием *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Известно, что первый рецидив увеличивает риск развития последующих [4, 5].

Бактерии *C. difficile* являются довольно крупными (от 0,5–1,9 до 3,0–16,9 мкм) подвижными грамположительными микроорганизмами, относящимися к группе облигатных анаэробов (род *Clostridium*), образующих в неблагоприятных условиях овальные субтерминальные споры, устойчивые к нагреванию и способные к длительному (в течение нескольких лет) переживанию в аэробных условиях. Температурный оптимум роста вегетативных форм 30–37°C. Важнейшими факторами патогенности *C. difficile* являются энтеротоксин А и цитотоксин В. В 2005 г. был описан новый штамм *C. difficile* (NAPI/027), для которого характерно усиление продукции токсинов А и В (в 16–23 раза) и более высокие показатели смертности [6].

Прием АБП с развитием дисбиотических изменений является одним из основных факторов, запускающих колонизацию кишки спорами токсигенных штаммов *C. difficile* (эндогенных, обитавших в толстой кишке, или попавших туда экзогенно) с последующим активным ростом и переходом в вегетативные формы. Передача *C. difficile* наиболее часто происходит фекально-оральным

путем, обычно после транзитной контаминации в лечебных учреждениях или переноса инфекции социальными работниками в амбулаторных условиях.

Диагноз инфекции, ассоциированной с *C. difficile*, устанавливают на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Основным симптомом заболевания является диарея, определяемая как три и более эпизодов неоформленного стула в течение суток или нескольких часов. В стуле могут появиться патологические примеси: слизь и скрытая кровь. Мелена или явная кровь в кале наблюдаются редко и характеризуют, как правило, другие патологические состояния либо ассоциируются с крайне тяжелым течением клостридиальной инфекции – ПМК. Рутинное обследование на клостридиальную инфекцию всех госпитализированных больных нецелесообразно. Однако в случае развития диареи положительный результат тестирования на токсигенный штамм *C. difficile* или выявление токсинов подтверждают диагноз инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Диагноз ПМК может быть поставлен только на основании типичной фиброколоноскопии (контактная кровоточивость, эрозии, язвы, ПМК) или гистологической картины. Такие же критерии используются для диагностики рецидива инфекции [7]. В стационарах частота выявления *C. difficile* может быть выше. Критическим фактором для развития ПМК является снижение колонизационной резистентности кишечника, в частности толстой кишки, как следствие нарушения микробиоценоза, особенно под действием АБП или других внешних факторов. Однако ни доза, ни кратность, ни даже способ введения препарата не влияют на возможность развития ПМК [8, 9].

Стандартные схемы лечения включают метронидазол в дозе 500 мг перорально каждые 6 ч в течение 10–14 дней или 500 мг внутривенно каждые 8 ч в течение 10–14 дней; ванкомицин 125–500 мг каждые 6 ч перорально в течение 10–14 дней. Пробиотики предпочтительно рекомендовать с профилактической целью в начале курса АБП [10]. Антимикробные свойства пробиотиков опосредуются через их способность колонизировать толстую кишку и улучшать барьерную функцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Антидиарейный механизм, предположительно, связан с выработкой протеаз, расщепляющих эндотоксины патогенных бактерий [11]. Наиболее эффективными являются мультиштаммовые мультивидовые пробиотики, которые осуществляют целенаправленную селекцию штаммов и обладают специальным матриксом, который имитирует биопленку кишечника и обеспечивает сохранение количества жизнеспособных микроорганизмов при прохождении желудочно-кишечного тракта. Можно порекомендовать использование пробиотического комплекса РиоФлора Баланс Нео. Этот пробиотик имеет фиксированную комбинацию из 8 жизнеспособных бактерий

следующих производственных штаммов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *L. acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24. Каждая кишечнорастворимая капсула содержит не менее 5×10^8 КОЕ/г, которые характеризуются строгим регламентированием терапевтических эффектов. Пробиотик снижает риск развития кишечных расстройств, вызванных АБП, способствует восстановлению кишечного микробиоценоза [12]. Это подтверждается результатами исследований С.Ж.М. Koning et al., которые доказали, что многовидовые пробиотики могут применяться для профилактики ААД [13].

Представляем историю болезни пациента, у которого развилась ААД на фоне приема АБП, назначенных в связи с пневмонией.

Клинический случай* Больной К., 66 лет, поступил в клинику в экстренном порядке с жалобами на общую слабость, периодическую тошноту, влажный кашель с отделением гнойно-слизистой мокроты, снижение аппетита, жидкий стул светло-коричневого цвета до 7 раз в сутки, с резким каловым запахом, водянистой консистенции.

Из анамнеза известно, что пациент находился на стационарном лечении с диагнозом: хроническая обструктивная болезнь легких; внебольничная нижнедолевая правосторонняя пневмония. Получал цефалоспорины III поколения в течение 10 дней. За несколько дней до выписки из стационара отметил появление жидкого, водянистого стула светло-коричневого цвета, с резким запахом, до 7 раз в сутки, о чем не сообщил лечащему врачу и был выписан после разрешения пневмонии. Через 5 дней после выписки повторная госпитализация по поводу ААД. При осмотре состояние больного средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 80 в 1 мин. Язык сухой, с белесоватым налетом. Живот обычной формы, все отделы участвуют в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень размерами $9 \times 8 \times 7$ см по Курлову. Стул жидкий, светло-коричневого цвета, без патологических примесей, до 7 раз в сутки.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови: нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 11,7 г/дл), лейкоциты $9,1 \times 10^9$ /л, повышение скорости оседания эритроцитов до 40 мм/ч. Маркеры инфицирования вирусами HBsAg, anti-HCV не обнаружены. Биохимический анализ крови: повышение уровня креатинина до 143 мкмоль/л (норма 71–115 мкмоль/л), остальные показатели в пределах нормативных значений. Копрологический анализ кала:

значительное количество перевариваемой и неперевариваемой клетчатки; анализ кала на дисбактериоз: снижение количества лактобактерий и бифидобактерий до 10×10^5 .

Учитывая жалобы, анамнез, данные физикального осмотра и лабораторные показа- 134 Случай из практики Лечебное дело 1.2015 тели, больному был поставлен диагноз ААД. Назначена терапия ванкомицином в дозе 2 г/сут, а также для восстановления микрофлоры кишечника рекомендован многоштаммовый пробиотик со специально подобранным набором штаммов (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *L. acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24) для коррекции нарушений, связанных с приемом антибиотика.

Рентгенография органов грудной клетки: базальный пневмосклероз. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы.

Фиброколоноскопия: слизистая сигмовидной и прямой кишки рыхлая, тусклая, с геморрагиями и множественными бляшковидными очагами белого цвета. Данная эндоскопическая картина соответствует ПМК.

Обсуждение Представленный пример демонстрирует необходимость включения фиброколоноскопии в алгоритм обследования больных с ААД. Известно, что ААД развивается у 5–30% пациентов, получающих АБП, во время или после курса терапии. Наиболее высок риск развития ААД при применении аминопенициллинов, цефалоспоринов и клиндамицина. К факторам риска развития диареи относятся: возраст старше 65 лет, иммуносупрессия, пребывание в отделении интенсивной терапии, длительная госпитализация [9].

В приведенном клиническом случае имеется четкая связь между приемом АБП и развитием диареи, что явилось основанием для проведения иммуноферментного анализа на токсины *C. difficile*. Этот метод обладает высокой специфичностью, но необходимо учитывать довольно большую частоту ложноотрицательных результатов (10–20%). Иммуноферментный анализ не используется для контроля эффективности терапии, так как его результаты остаются положительными в течение длительного времени (у 25% излеченных больных).

“Золотым стандартом” служит цитотоксиновый метод, однако в этом случае результатов приходится ждать несколько дней. Можно произвести посев *C. difficile*, но этот анализ не позволяет дифференцировать непатогенные и патогенные штаммы [11].

Больному проводилось лечение ванкомицином по 500 мг 4 раза в сутки перорально в течение 10 дней, пробиотиком по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 14 дней. Входящие в состав пробиотического комплекса бактерии

нормализуют баланс микрофлоры кишечника и способствуют улучшению его функционального состояния при диарее. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика клинической картины, нормализация лабораторных показателей и стула. Пациентам с такими нарушениями можно рекомендовать пробиотики с правильно подобранными штаммами.

Список литературы:

1. Ziyodulloyevich A. M. IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER, THE STUDY OF CYTOKINE LEVELS //BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 784-787.
2. Ziyodulloyevich A. M. The Study of Cytokine Levels in Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis //EUROPEAN JOURNAL OF INNOVATION IN NONFORMAL EDUCATION. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 63-66.
3. Худойдодова С. Г., Арашова Г. А., Нарзуллаева М. К. Пробиотики в лечении лямблиоза //Международный Евроазиатский конгресс по инфекционным болезням. – 2008. – Т. 1. – №. 2. – С. 250.
4. Худойдодова С. Г., Арашова Г. А., Мирзоева М. Р. Вирусли гептит В лямблиоз билан кечган микстинфекцияда хужайра ва гуморал иммунитет курсаткичларининг патогенетик аҳамияти //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2011. – №. 1-2. – С. 103-110.
5. Худойдодова С. Г. Состояние эритроцитарного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при сальмонеллезе у детей раннего возраста. – 1997.
6. Oblokulov A. R., Husenova Z. Z., Ergashev M. M. Procalcitonin as an indicator of antibacterial therapy in covid-19 //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 5220-5224.
7. Oblokulov A. R., Niyozov G. E. Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19 //International Journal of Pharmaceutical Research. – 2020. – С. 3749-3752.
8. Облокулов А. Р. и др. Особенности течения лямблиоза у взрослых //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 1999. – С. 151-156.
9. Облокулов А. Р. и др. АБУ АЛИ ИБН СИНА. СТРАНИЦЫ ЖИЗНИ ВЕЛИКОГО УЧЕНОГО //Новый день в медицине. – 2020. – №. 4. – С. 563-564.
10. Jalilova A. S. FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN //International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2022. – Т. 2. – №. 09. – С. 12-16.
11. Жалилова А. С., Косимова Д. С. Клинико–Лабораторная Характеристика Пациентов С Covid-19 И Предиктор Антибактериальной Терапии //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – С. 81-86.
12. Абдуллоев М. и т. д. Взгляд врача-инфекциониста на течение кори у детей // НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ НАУК. – 2023. – Т. 2. – Нет. 12. – С. 930-939.
13. Абдуллоев М. З. Особенности Течения Кори У Детей //Journal of Intellectual Property and Human Rights. – 2024. – Т. 3. – №. 4. – С. 26-33.