

АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННЫЙ ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА

А.И. Парфенов, д.м.н., профессор
ЦНИИГ ДЗ г. Москвы

Антибактериальная терапия вызывает кишечный дисбиоз, который может быть причиной секреторной диареи, атрофии, эрозивно-язвенных и геморрагических поражений слизистой оболочки кишечника. Клиническими проявлениями дисбиоза могут быть антибиотико-ассоциированная диарея, антибиотико-ассоциированный колит и псевдомембранозный колит. Для их лечения используют ванкомицин, метронидазол, бацитрацин, фидаксомин, пробиотики и Энтерол. С учетом высокой частоты антибиотико-ассоциируемого дисбиоза с профилактической целью рекомендуется назначать Энтерол или пробиотики одновременно с антибиотиком.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, антибиотико-ассоциированный колит, псевдомембранозный колит, ванкомицин, фидаксомин, Энтерол, пробиотики

Antibiotic therapy causes intestinal dysbiosis, which can be a reason of secretory diarrhea, atrophy, and erosive-ulcerative and hemorrhagic lesions of the intestinal mucosa. The clinical manifestations of dysbiosis include antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis. Vancomycin, metronidazole, bacitracin, fidaxomicin, probiotics and Enterol are used for their treatment. Given the high frequency of antibiotic-associated dysbiosis, administration of Enterol or probiotics during antibacterial therapy is recommended as a prophylactic measure.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated colitis, pseudomembranous colitis, vancomycin, fidaxomicin, Enterol, probiotics

Одним из частых осложнений современной терапии антибиотиками является диарея. Частота ее, по многочисленным сведениям, приближается к 30 %.

Этиология и патогенез

Диарею могут вызывать все антибиотики, но особенно часто — ампициллин, клиндамицин, линкомицин, тетрациклин, эритромицин, цефотаксим, амоксицилин. При этом способ применения препарата особой роли не играет.

Выделяют следующие причины развития антибиотико-ассоциируемой диареи (ААД):

- токсическое влияние антибиотика на кишечную стенку;
- подавление симбионтной микрофлоры;
- рост условно-патогенной микрофлоры.

Многие антибиотики оказывают прямое токсическое действие на мембраны кишечного эпителия. В результате снижается синтез кишечных ферментов и нарушается мембранное пищеварение.

Нормальная кишечная микрофлора развивается в основном в анаэробных условиях и источником энергии для ее жизнеобеспечения служит брожение углеводов, содержащихся в пищевых волокнах. В процессе брожения образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) — бутират, ацетат,

сукцинат и пропионат. КЖК служат источником энергии для эпителиоцитов кишечника человека и обеспечения их пищеварительно-транспортной функции [1, 2]. Подавление симбионтной микрофлоры антибиотиком ведет к дефициту КЖК и, следовательно, к нарушению мембранного пищеварения, всасывания и целостности эпителиального барьера. Избыточный рост условно-патогенной флоры, нечувствительной к применяемому антибиотику, вызывает гиперсекрецию воды, электролитов и повреждение кишечного эпителия.

Таким образом, антибактериальная терапия, особенно длительная, вызывает кишечный дисбиоз, который может быть причиной секреторной диареи, атрофии, эрозивно-язвенных и геморрагических поражений слизистой оболочки кишечника (СОК).

В зависимости от глубины и протяженности поражения СОК развиваются следующие заболевания:

- ААД без заметного повреждения СОК;
- антибиотико-ассоциированный колит;
- псевдомембранозный колит.

Антибиотико-ассоциированная диарея

Непосредственным этиологическим фактором ААД большинство исследова-

телей считают клостридии, в частности *Clostridium difficile*. Среди взрослого населения уровень ее носительства низкий и достигает 2–3 %. Условиями размножения *Cl. difficile* являются анаэробная среда и угнетение роста нормальной флоры кишечника.

По нашим данным, основанным на применении метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) для оценки состава мукозной микробной флоры тонкой кишки, ААД может быть связана не только с определенным инфекционным агентом, в частности с *Cl. difficile*, но и с существенным увеличением концентрации других микроорганизмов. В частности, повышалась численность преимущественно других видов клостридий: *C. perfringens* и *C. propionicum*. Одновременно увеличивалась концентрация *Helicobacter pylori*, *Enterobacteriaceae*, *Eubacterium*, обладающих свойством повреждать энтероциты. Зафиксирован рост энтерококков, микроскопических грибов, продуцирующих ситостерол и кампестерол. Из актиномицетов в 100 % случаев отмечено превышение по маркерам псевдонокардий, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus cereus*, не выявляемых у здоровых людей. Общая колонизация слизистой оболочки тонкой кишки увеличивалась в 2–5 раз по сравнению с нормой [3–5].

Исходя из полученных данных можно заключить, что ААД не связана с определенным инфекционным агентом, в частности *C. difficile*, а характеризуется значительными неспецифическими изменениями нормальной мукозной микрофлоры в сторону увеличения концентрации до 50 видов контролируемых микроорганизмов.

Клиника. Основным симптомом ААД является водянистая диарея, началу которой предшествовало применение антибиотиков. На состоянии больного диарея не сказывается и после отмены антибиотика, самостоятельно прекращается спустя несколько дней. Бактериологическое исследование фекалий позволяет подтвердить развитие дисбиоза. При эндоскопическом исследовании патологических изменений выявить не удается.

Диагноз ААД устанавливают на основании связи диареи с применением антибиотиков. Частота обнаружения токсина *C. difficile* в кале больных не превышает 15 % [6]. В то же время замечено, что у пациентов с диареей, ассоциированной *C. difficile*, наблюдается довольно значительный лейкоцитоз. Это объясняется тем, что токсин А, выделяемый *C. difficile*, вызывает воспаление СОК, секрецию жидкости, лихорадку и судороги [7]. Поэтому у всех больных ААД, протекающей с интоксикацией и лейкоцитозом 15,8 тыс. в 1 мкл и более, следует связывать причину острой диареи с *C. difficile*. Диагноз подтверждается результатами посева кала или полимеразной цепной реакции.

Для установления непосредственной связи ААД с конкретными микроорганизмами все большее применение находят химические методы идентификации микроорганизмов, в частности ГХ-МС, основанной на анализе больших баз данных, содержащих сведения о составе жирных кислот нескольких тысяч штаммов бактерий и микроскопических грибов. Этот метод позволяет получать уникальную информацию о составе мономерных химических компонентов микробной клетки и метаболитов, которые могут быть определены и использованы для определения микроорганизмов [8].

Эндоскопическое исследование позволяет проводить дифференциальную диагностику с ААК. Появление кровянистых выделений из прямой кишки

и эрозивно-геморрагических изменений СОК является признаком острого воспалительного заболевания кишечника, ассоциированного с антибиотиком. В крови появляется лейкоцитоз, в кале повышается уровень кальпротектина, может появляться скрытая кровь. Бактериологическое исследование указывает на выраженный дисбиоз. В этом случае возникают дополнительные трудности, связанные с необходимостью исключить неспецифический язвенный колит и болезнь Крона толстой кишки. Отличительными признаками служат связь начала острого колита с применением антибиотика и наступление выздоровления после его отмены.

Псевдомембранозный колит

Основным симптомом псевдомембранозного колита (ПМК) является обильная водянистая диарея, началу которой предшествовал прием антибиотиков на протяжении от нескольких дней до месяца. В тяжелых случаях начало заболевания может быть внезапным. Быстро нарастает лейкоцитоз, повышается фебрильная лихорадка, наступает обезвоживание. Развиваются токсическое расширение толстой кишки, септицемия и сепсис. Очень редко может наблюдаться молниеносное течение ПМК, напоминающее холеру. Обезвоживание развивается в течение нескольких часов и заканчивается летальным исходом.

Диагноз устанавливают на основании бактериологического исследования испражнений и определения в них токсина *C. difficile*. При ректороманоскопии видны бляшковидные, лентовидные и сплошные плотные налеты (“мембраны”), мягкие, но плотно спаянные с СОК. Слизистая оболочка отечна, но не изъязвлена. При гистологическом исследовании обнаруживают субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной пластинки, капиллярные стазы с выходом эритроцитов за пределы сосудов. На стадии образования псевдомембран под поверхностным эпителием образуются экссудативные инфильтраты. Эпителиальный слой приподнимается и местами отсутствует; оголенные места слизистой оболочки прикрыты лишь слущенным эпителием. В поздних стадиях болезни эти участки могут занимать большие сегменты кишки.

Прежде всего отменяют антибиотик, обусловивший заболевание. Если ААД вызвана *C. difficile*, назначают ванкомицин или метронидазол. Ванкомицин применяют по 125 мг внутрь 4 раза в сутки; при необходимости доза может быть увеличена до 500 мг 4 раза в сутки. Лечение продолжают в течение 7–10 дней. Эффективен также метронидазол по 500 мг внутрь 2 раза в сутки. Кроме того, применяют бацитрацин по 25 тыс. МЕ внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней. Бацитрацин почти не всасывается, поэтому в толстой кишке можно создать более высокую концентрацию препарата.

Недавно на фармацевтическом рынке появился макроциклический антибиотик фидаксомин, полученный из актиномицетов *Dactylosporangium aurantiacum*. Препарат обладает узконаправленным действием в отношении *C. difficile*. Фидаксомин назначают по 200 мг каждые 12 часов в течение 10 дней [9].

При обезвоживании проводят адекватную инфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса. Для связывания токсина применяют энтеросорбенты (Смекта, Лактофилтрум и др.).

В качестве альтернативы антибактериальным средствам все большее распространение получают бактериальные препараты, не подавляющие нормальную микрофлору кишечника. С учетом новых данных о пристеночной микрофлоре СОК определенные перспективы восстановления нарушенной микрофлоры кишечника могут быть связаны с Энтеролом — натуральным биологическим препаратом, созданным на основе лиофилизированных штаммов *Saccharomyces boulardii* (Biocode). *S. boulardii* обладают естественной, генетически обусловленной устойчивостью к антибиотикам и сульфаниламидам. Препарат обладает антимикробным действием в отношении условно-патогенных и ряда патогенных микроорганизмов. В течение ряда лет Энтерол успешно применяется в Европе в терапии различных заболеваний кишечника. *S. boulardii* оказывают трофический эффект на СОК благодаря способности к синтезу полиаминов. При применении Энтерола повышается местный иммунный ответ, т. к. увеличивается синтез иммуноглобулина А в СОК, активируется фагоцитоз и комплемент

[10]. Одна капсула или пакетик содержит 250 мг лиофилизированных *S. boulardii*. Энтерол назначают по 2 капсулы (500 мг) 2–3 раза в сутки в течение 2–3 недель.

Имеются сообщения о возможности лечения ААД большими дозами пробиотиков [11]. Мы располагаем собственным опытом лечения больных ААД повышенными дозами Бифиформа. Бифиформ назначали при частоте стула 3–4 раза в сутки по 2 капсулы 3 раза в сутки. При более частом стуле

начальная доза составляла 8 капсул в сутки в течение 2–3 дней с постепенным снижением дозы до 1 капсулы 2 раза в сутки. Курс лечения составил 3 недели. Положительная динамика в состоянии больных начала появляться с первых дней приема Бифиформа. Начиная со 2–3-го дня уменьшалась частота стула, в течение первой недели лечения прекращалось вздутие и урчание в животе. Все больные хорошо переносили Бифиформ.

Побочных и аллергических реакций не отмечено.

С целью профилактики ААД антибиотиками следует назначать только по строгим показаниям, следует своевременно прекращать антибактериальную терапию по достижении клинического эффекта и немедленно отменять препарат при появлении. С учетом высокой частоты встречаемости ААД рекомендуется с профилактической целью одновременно с антибиотиком назначать Энтерол или пробиотики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология* 2005. № 7. С. 437–43.
2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериозы кишечника: эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология* 2006. № 2. С. 4–17.
3. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина И.Н. Диарею, ассоциированную с антибиотиками, может вызывать *Cl. perfringens* // *Эксперим. и клин. гастроэнтер.* 2002. № 1. С. 159.
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // *Consilium medicum* 2002. № 2. С. 24–6.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Антибиотико-ассоциированная диарея // *Эксперим. и клин. гастроэнтер.* 2002. № 5. С. 92–5.
6. Savidge TC, Pan W-H, Newman P, et al. Clostridium difficile toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine. *Gastroenterology* 2003;125:413.
7. Flegel WA, Miller F, Daubener W, et al. Cytokine response by human monocytes to Clostridium difficile toxin A and toxin B. *Infect Immun* 1991;59: 3659–64.
8. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // *Вестн. РАМН* 1996. Т. 13. № 2. С. 52–9.
9. Crawford T, Huesgen E, Danziger L. Fidaxomicin: A Novel Macrocyclic Antibiotic for the Treatment of Clostridium difficile Infection. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(11):933–43.
10. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:679–92.
11. Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Alimen Pharmacol Therap* 2012;35(12):1355–69.

IX конгресс «Мужское здоровье»

Санкт-Петербург, гостиница Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота,
Московский пр-т, 97 А,

1–3 июля 2013 года

Научные тематики конгресса:

- Мужское здоровье и общество
- Сложные случаи в урологии и андрологии: круглые столы.
- Заболевания органов половой системы у мужчин
- Урогенитальная реконструкция: Микрохирургические операции в андрологии
- Современные аспекты коррекции симптомов нижних мочевых путей
- Сексуальные расстройства у мужчин
- Инновационные разработки и фундаментальные научные исследования в диагностике и лечении андрологических заболеваний
- Семейное бесплодие
- Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний предстательной железы
- Эндокринологические аспекты мужского здоровья: метаболические нарушения у мужчин, гипогонадизм, ЗГТ у мужчин, проблемы мужского климакса
- Хроническая тазовая боль
- Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход
- Профилактические аспекты мужского здоровья
- Актуальные вопросы педиатрической андрологии

Срок подачи тезисов: до 15 мая 2013 года по e-mail: roo.rusmh@gmail.com, marina.lal@mail.ru
Тезисы поступившие после 15 мая 2013 года рассматриваться и публиковаться не будут!

Во время работы конференции планируется проведение выставки и спонсорских симпозиумов фирм-спонсоров. Взнос участника конгресса составляет 4000 рублей.

Лучшие работы и доклады, представленные на конгрессе, отобранные Междисциплинарным советом, традиционно будут отмечены специальными премиями и дипломами.

Предусматривается проведение торжественного гала-банкета.

Координаты оргкомитета:

Лалабекова Марина Валерьевна – исполнительный директор,
тел.: (499) 432-96-22,
e-mail: marina.lal@mail.ru

Охоботов Дмитрий Александрович – ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»,
тел.: (499) 432-96-22
e-mail: 14072003m@gmail.com

Технический организатор:
ООО «Научно-методический организационный медицинский центр».

Реклама