

Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики

К.м.н. А.А. Плоскирева¹, профессор А.В. Горелов¹, Л.Б. Голден²

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы по современным воззрениям на патогенез, клиническую картину и патогенетическую терапию антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Показана патогенетическая роль дестабилизации системы микробиоценоза в развитии диарейного синдрома. Приведены результаты исследований риска развития ААД. Подробно изложены аспекты патогенетической терапии, направленные на оптимизацию параметров микробиоценоза. Перспективным направлением в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза являются метабитики – препараты, представляющие собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнализирующих молекул с известной химической структурой, которая может оптимизировать главные специфические физиологические функции, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры. Эффективность и профиль безопасности терапии метабитиками были изучены в экспериментальных исследованиях и клинической практике. Лекарственным средством, относящимся к метабитикам, является Хилак форте. Комплексный состав препарата обеспечивает широкое терапевтическое воздействие на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта. Хилак форте рекомендован пациентам с установленными нарушениями микробиоценоза тонкого и толстого кишечника при ААД или на фоне антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибактериальные лекарственные средства, пробиотики, метабитики, Хилак форте.
Для цитирования: Плоскирева А.А., Горелов А.В., Голден Л.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики // РМЖ. 2017. № 19. С. 1381–1384.

ABSTRACT

Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of therapy and prevention

Ploskireva A.A.¹, Gorelov A.V.¹, Golden L.B.²

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

The article reviews the literature on modern views on the pathogenesis, clinical picture and pathogenetic therapy of antibiotic-associated diarrhea (AAD). The pathogenetic role of the destabilization of the microbiocenosis system in the development of diarrheal syndrome is shown. The results of the studies of risk of AAD development are presented. The aspects of pathogenetic therapy aimed at optimizing the parameters of the microbiocenosis are described in detail. A promising area in the therapeutic correction of microbiocenosis disorders is the metabiotic drugs (Hylak forte) that are structural components of probiotic microorganisms and / or their metabolites and / or signaling molecules with a known chemical structure that can optimize the main specific physiological functions, associated with the activity of the macroorganism and its microflora. The effectiveness and safety profile of metabiotic therapy has been examined in experimental studies and clinical practice. A metabiotic drug is Hylak forte. The complex composition of this drug provides a wide therapeutic effect on the gastrointestinal microbiocenosis. Hylak forte is recommended for patients with established disorders of microbiocenosis of the small and large intestine with AAD or during antibiotic treatment.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibacterial drugs, probiotics, metabiotics, Hylak forte.

For citation: Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Golden L.B. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of therapy and prevention // RMJ. 2017. № 19. P. 1381–1384.

Структура заболеваемости населения, включающая большую долю инфекционной патологии, и современные стандарты лечения подразумевают широкое использование врачами различных специальностей антибактериальных лекарственных средств (АБТ). История использования АБТ насчитывает не одно столетие. Так, в Древнем Египте заплесневелый хлеб использовался в терапии инфицированных ран. Научно доказаны антимикробные свойства красных почв в Иордании, которые в древности применялись для лечения кожных инфекций и антибактериальный эффект которых обусловлен актиномицетными бактериями, продуцирующими актино-

мицин С₂ и актиномицин С₃ – полипептидные антибиотики. Подтвердилось, в т. ч. гистологически, использование тетрациклинов в древней популяции Х-группы (350–550 г. н. э.) в Суданской Нубии [1–3].

Одно из нежелательных явлений, связанное с АБТ, – антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), которая определяется как минимум тремя и более эпизодами неоформленного стула, развившимися на фоне применения АБТ и в течение 4–8 нед. после их отмены, если не выявлена другая причина диареи [4]. В определении ААД значимой является необходимость двухмесячного катамнеза пациентов, применявших АБТ-терапию. В реальной клинической

практике это не регламентируется нормативными документами, что затрудняет активное выявление данной категории больных.

Частота выявления ААД колеблется, по данным разных авторов, в достаточно широких пределах – от 5 до 39% у взрослых [5, 6] и от 11 до 40% у детей [7–9]. Классификация ААД включает два основных вида:

1) ААД, обусловленная *Clostridium difficile* инфекцией (псевдо-мембранозный колит, А04.7 энтероколит, вызванный *C. difficile*);

2) идиопатическая ААД (K52.9 неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный) [10].

Патогенез ААД, обусловленной *C. difficile* инфекцией, представляет развивается под действием двух основных факторов: АБТ и инфицирование *C. difficile*. Данный вид ААД может протекать в тяжелой форме псевдомембранозного колита и привести к летальному исходу [11]. Идиопатическая ААД развивается на фоне приема АБТ без *C. difficile* инфекции.

Этиология и патогенез

Среди патогенетических механизмов развития как идиопатической, так инфекционной ААД наиболее значимым фактором является дестабилизация системы микробиоценоза ЖКТ. АБТ изменяет состав и метаболическую функцию кишечной микробиоты. При этом, как показали недавние исследования, отдельные группы микробов и продукты их метаболизма могут вносить разный вклад в механизм развития ААД [12].

Дестабилизация в системе микробиоценоза ЖКТ характеризуется изменением иерархической структуры доминирования видов нормальной микрофлоры [13]. Снижение значимости в экосистеме одних видов неизбежно приводит к доминированию других – компонентов условно-патогенной флоры, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *C. difficile* и др. [14–17]. В свою очередь, данный процесс приводит к нарушению важных функций микробиоты, таких как обеспечение короткоцепочечными жирными кислотами колоноцитов и участие в метаболизме короткоцепочечных желчных кислот (КЖК), что является ведущим в механизме развития диарейного синдрома при ААД [18, 19]. КЖК являются субстратом в дыхательной цепи колоноцитов, обеспечивая около 60–70% потребностей в энергии для данных клеток. Бутират, один из трех основных КЖК, используется в качестве источника энергии, даже в присутствии конкурирующих субстратов, таких как глюкоза и глютамин, что делает его незаменимым в данной экосистеме. Помимо нарушения трофической функции энтероцитов, снижение уровня КЖК из-за дестабилизации

системы микробиоценоза приводит к нарушению водно-электролитного транспорта в кишечнике, что также служит одним из звеньев патогенеза развития диарейного синдрома при ААД [15].

Риск развития ААД определяется несколькими факторами. Ведущими факторами являются возраст пациента, отягощенный преморбидный фон, наличие коморбидных заболеваний и др. В исследовании, проведенном в Швеции и включавшем 2462 пациента, находящихся на лечении в отделениях различного профиля (инфекционного, ортопедии, хирургии, гериатрии, нефрологии и внутренней медицины), показано, что самая высокая частота ААД зарегистрирована в отделениях нефрологии и гериатрии (6,7 и 7,1% соответственно), а также у коморбидных пациентов. При этом наибольший риск отмечен у пациентов с такими заболеваниями, как сахарный диабет, злокачественные опухоли, хроническая почечная недостаточность и воспалительные заболевания кишечника. Длительность АБТ также является значимым фактором риска развития ААД. В данном исследовании показано, что среди больных, получавших антибиотики в течение 3-х дней, ААД регистрировалась значительно реже, чем среди получавших АБТ более длительно [6]. Наибольший риск характерен также для больных старше 70 лет и младше 5 лет. Повышают вероятность развития ААД пролонгированная госпитализация, инвазивные вмешательства (в частности, эндоскопические исследования, зондовое кормление), применение антацидов [5]. Существенно повышают риск ААД повторные курсы АБТ, комбинации нескольких препаратов, а также использование АБТ, выводящихся с желчью [20].

Риск развития ААД показан для большинства АБТ [5, 21, 22]. Например, цефалоспорины, клиндамицин, пенициллины широкого спектра действия обуславливают повышенный риск [5], ампициллин приводит к развитию ААД у 10% пациентов, а использование других антибиотиков, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин), – у 2–5% [23].

Важным практическим аспектом является то, что развитие ААД не зависит от способа введения АБТ. При пероральном приеме, помимо влияния АБТ на кишечную микрофлору, происходит местное воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении АБТ воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретом тонкой и толстой кишки [20].

Клиническая картина ААД может быть представлена незначительными симптомами дискомфорта со стороны

Таблица 1. Клинические формы ААД

Характеристика ААД	Легкая форма ААД	Среднетяжелая форма ААД	Тяжелая форма ААД
Клинические проявления	Незначительные боли и дискомфорт в животе, частота стула не превышает 3–5 р./сут	Стул частый, до 10–15 р./сут, с примесью слизи и крови, наблюдается повышение температуры тела до фебрильных значений, боли в животе умеренные, усиливающиеся при пальпации	Состояние больных очень тяжелое, температура тела повышается до 39° С и более, выраженные симптомы интоксикации, частота стула достигает 20–30 р./сут. Высок риск осложнений (перфорация кишечника, дегидратация и др.)
Связь с АБТ	Отмена АБТ, как правило, приводит к исчезновению симптомов	Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов	Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов
Морфологические изменения	Не характерны	Сегментарный геморрагический колит	Псевдомембранозный колит



Пробиотики в капсулах: зачем ждать 8–10 часов для активации?¹



Хилак форте



восстанавливает
микрофлору
кишечника



сразу* готов действовать

1. Аджигайтканова С.К. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2007(2):73. *«Сразу» относится к «готов». Подразумевается, что при приеме Хилак форте не происходит растворение капсулы, так как препарат выпускается в жидкой форме и уже содержит готовые метаболиты, которые активны сразу после приема, в отличие от сухих бактерий в капсулах, которым требуется время на активацию. Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак Форте. Регулятор равновесия кишечной микрофлоры. За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, 35, БЦ «WallStreet». Тел. + 7 (495) 644-22-35, факс + 7 (495) 644-22-35, E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте

Регистрационный номер: П N014917/01. **Торговое название:** Хилак форте. **МНН:** нет. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** противодиарейное средство. **Показания к применению:** нарушение физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); синдром недостаточности пищеварения, диспепсии; диарея, метеоризм, запоры; гастроэнтерит, колит; синдром старческого кишечника (хронические, атрофические гастроэнтериты); расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные сменой климата; гипо- и анацидные состояния; энтерогенные заболевания желчного пузыря и печени; аллергические кожные заболевания (крапивница, эндогенно обусловленная хроническая экзема); сальмонеллез в стадии реконвалесценции. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Хилак форте принимают внутрь до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко). **Препарат назначают 3 раза в сутки:** взрослым по 40–60 капель или 2,2–3,3 мл на прием, детям по 20–40 капель или 1,1–2,2 мл на прием, младенцам по 15–30 капель на прием. Младенцам рекомендуется использовать препарат во флаконах. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину. **Побочные эффекты:** Хилак форте хорошо переносится больными любого возраста. Побочные действия до настоящего времени не наблюдались. Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница); запор, диарея. **Срок годности:** флаконы — 4 года. После вскрытия флакона — 6 недель. Саше — 2 года. Не применять после истечения срока годности! **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.** Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

органов пищеварения, развитием диареи и колита различной тяжести, повышением температуры тела, наличием симптомов интоксикации. Для диарейного синдрома характерен часто водянистый характер кала, схваткообразные боли в животе, уменьшающиеся после дефекации. При лабораторном обследовании отмечается лейкоцитоз, лейкоциты, слизь, эритроциты в копрограмме. Развитие эксикоза сопровождается гипопротемией и вторичной эксудативной энтеропатией. Клинические формы ААД представлены в таблице 1 [24].

Профилактика и лечение ААД

По данным большинства специалистов, ведущая роль в профилактике и терапии ААД принадлежит пробиотикам, уровень рекомендаций которых с позиций доказательной медицины самый высокий – А [25]. Опубликованный метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2810 пациентов наглядно показал, что пробиотики более чем наполовину – на 57% – снижают относительный риск ААД [17]. Эти данные подтверждены и в других работах [25–30].

Помимо пробиотиков в настоящее время для профилактики и лечения ААД рассматриваются и другие микробиотаргетные препараты, которые оказывают влияние на метаболическую функцию кишечной микробиоты [12]. В этой связи одним из перспективных направлений в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза являются метабитики – препараты, представляющие собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнализирующих молекул с известной химической структурой, которая может оптимизировать главные специфические физиологические функции, метаболические реакции, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры [31]. К ним относят продуцируемые штаммами нормальной микрофлоры бактериоцины и другие антимикробные молекулы, короткоцепочечные жирные кислоты, другие органические кислоты, биогенные поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, различные белки, включая ферменты, и др. [32]. Патогенетическим аспектом фармакологических эффектов метабитиков является действие КЖК – уксусной, пропионовой, масляной. Об их значении для системы микробиоценоза неоднократно говорилось в литературе [33]. Метабитики реализуют свое действие в организме как сигнальные молекулы в системе «микробиоценоз – энтероциты», обеспечивая взаимодействие между микробиомом и клетками человека, метаболические, иммунные и нервно-рефлекторные реакции.

Эффективность и профиль безопасности терапии метабитиками была изучена в экспериментальных исследованиях и клинической практике [34–37].

Лекарственным средством, относящимся к метабитикам, является Хилак форте. В его состав входит пастеризованный раствор метаболитов *Lactobacillus acidophilus* и *helveticus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* [38]. В состав препарата входит комплекс метаболитов – продуктов жизнедеятельности микроорганизмов с различным типом метаболизма. Например, *L. acidophilus*, *L. helveticus* и *S. faecalis* характеризуются сахаролитическим типом обмена веществ, а *E. coli* – протеолитическим. Комплексный

состав препарата обеспечивает широкое терапевтическое воздействие на микробиоценоз ЖКТ.

Хилак форте рекомендован пациентам с установленными нарушениями микробиоценоза тонкого и толстого кишечника при ААД или для их профилактики на фоне АБТ. Схема терапии включает прием препарата внутрь до или во время еды, с разбавлением небольшим количеством жидкости (исключая молоко) 3 р./сут взрослым по 40–60 капель, детям по 20–40 капель, младенцам по 15–30 капель на прием [38].

В заключение хотелось бы сказать, что даже рациональная антибактериальная терапия не исключает риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, поэтому при назначении антибиотиков необходимо использовать лекарственные средства, снижающие риск усугубления дестабилизационных процессов в микробиоценозе ЖКТ.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»,
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, 35,
тел. +74956442234, факс +74956442235,
www.teva.ru

На правах рекламы

HLKF-RU-00268-Doc

Литература

- Aminov R.I. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future // Front Microbiol. 2010. Vol. 1. P.134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134. PMID: PMC3109405.
- Falkinham J.O., Wall T.E., Tanner J.R. et al. Proliferation of antibiotic-producing bacteria and concomitant antibiotic production as the basis for the antibiotic activity of Jordan's red // Appl. Environ. Microbiol. Vol. 75. P.2735–2741. 10.1128/AEM.00104-09.
- Nelson M.L., Dinardo A., Hochberg J., Armelagos G.J. Brief communication: mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE // Am. J. Phys. Anthropol.
- Горелов А.В., Усенко Д.В. Современные подходы к профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у детей // Cons. Med. Прил. по педиатрии. 2005. 2. С.20–25 [Gorelov A.V., Usenko D.V. Sovremennye podhody k profilaktike antibiotiko-associirovannoj diarei u detej // Cons. Med. Pril. po pediatrii. 2005. №2. С.20–25 (in Russian)].
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Dig Dis. 1998. Vol. 16. P.292–307.
- Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J Antimicrob Chemother. 2001. Vol. 47. P.43–50.
- Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S., Matsen J.M. Lack of relationship of Clostridium difficile to antibiotic-associated diarrhoea in children // Pediatr Inf Dis. 1983. Vol. 2. P.364–366.
- Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003. Vol. 37. P.22–26.
- Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 21. P.583–590.
- Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, течение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007. №3. С.65–70 [Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotikoassociirovannyj kolit: patomorfologija, klinika, techenie // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2007. №3. С.65–70 (in Russian)].
- Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. №3. Т.4. С.200–232 [Lobzin Ju.V., Zaharenko S.M., Ivanov G.A. Sovremennye predstavlenija ob infekcii Clostridium difficile // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2002. №3. Т.4. С.200–232 (in Russian)].
- Silverman M.A., Konnikova L., Gerber J.S. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea // Gastroenterol Clin North Am. 2017. Vol. 46(1). P.61–76. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.010
- Плоскирева А.А., Горелов А.В. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22040> (дата обращения: 17.04.2016) [Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Sistemyj podhod k ocenke mikrobiocenoza zheludочно-kishechnogo trakta pri ostryh kishechnyh infekcijah u detej // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015. №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22040> (data obrashhenija: 17.04.2016) (in Russian)].
- Asha N.J., Tompkins D., Wilcox M.H. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus // J Clin Microbiol. 2006. Vol. 44. P.2785–2791.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>