

В.А. Козловский
В.И. Шмалій
М.А. Говоруха*

Винницький національний
медичинський університет
ім. Н.І. Пирогова
*Національний медичинський
університет
ім. А.А. Богомольца

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ: ФОКУС НА СОРБЕНТЫ

Лекция

Резюме

Статья посвящена вопросам длительного приема антибактериальных препаратов, который становится в некоторых случаях практически неконтролируемым, что приводит к развитию состояния, называемого антибиотикассоциированная диарея (ААД). Несмотря на разработанные схемы лечения ААД, частота рецидивов при использовании наиболее эффективных средств составляет от 5-16% до 50%. Концепцией «снижения вреда» от применения антибиотиков может стать этиотропная терапия с комплексным применением пребиотиков, пробиотиков и энтеросорбентов. Примером такого препарата является комбинированный энтеросорбент ЛактоБиоЭнтеросгель.

Ключевые слова

Антибиотикассоциированная диарея, пре- и пробиотики, энтеросорбент, ЛактоБиоЭнтеросгель.

В последние десятилетия прием антибактериальных препаратов становится практически неконтролируемым, что приводит к развитию состояния, называемого антибиотикассоциированная диарея (ААД).

Думать об ААД стоит в том случае, если на фоне или в течение 4 недель после приема антибиотиков имело место более трех эпизодов неоформленного стула более 2 дней подряд.

В зарубежной литературе ААД обозначается терминами «антибиотикассоциированный колит», «нозокомиальный колит». Частота появления ААД зависит от вида и доз назначаемого антибиотика и составляет 2-30%. Чаще всего, ААД развивается при приеме пероральных форм препаратов пенициллинового ряда, клиндамицинов, имипенемов, макролидов (особенно 15-ти членного ряда) – см. табл.

Во время антибактериальной терапии наряду с патогенными микроорганизмами гибнет и нормальная кишечная флора. Это приводит к снижению колонизационной резистентности и активному размножению микроорганизмов, нечувствительных к применяемому антибиотику. Риск развития дисбактериоза повышается при длительной антибактериальной терапии (более 10 дней), частом приеме антибиотиков, а также при использовании препаратов низкого качества или неправильном режиме введения. Довольно распространенной ошибкой является совместное использование с антибактериальными препаратами фунгицидных средств (нистатин, леворин), что приводит к размножению лактозонегативных эшерихий, протей.

Дисбактериоз – (из древнегреческого, дис- – приставка, отрицающая положительный смысл

слова или усиливающая отрицательный, + «бактерия») – качественное изменение нормального видового состава бактерий (микробиоты) кишечника или кожи.

Понятие «дисбактериоз кишечника» (предложено А. Nestle) впервые появилось в начале XX столетия, в период развития микробиологии. Под дисбактериозом кишечника начали понимать изменения микрофлоры кишечника из-за различных причин: кишечных заболеваний, применения антибактериальных средств, в частности антибиотиков, неправильного питания, нарушения функции иммунитета и т. п.

Количество различных видов микробов в кишечнике взрослого человека превышает 400 видов, а общая их масса — около 2 кг. В результате нарушения конкурентных взаимоотношений нормальной микрофлоры органа их место зачастую занимают патогенные микроорганизмы, например грибы кандиды или аспергиллы.

В норме на жизнедеятельность «полезной» биомассы тратится около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и около 10% всей энергии. Такое количество полезных микро-

Таблица. Частота развития ААД в зависимости от назначаемого вида антибиотиков (В.Т. Ивашкин, 2002; Е.В. Лузина, 2009)

Антибиотик	Частота развития ААД
Клиндамицин	20-30%
Амоксициллин + ингибиторы β-лактамаз	10-25%
Ампициллин	5-10%
Цефалоспорины	4-9%
Макролиды	2-5%

организмов, выполняет следующие функции:

1. Защитную. Нормальная микрофлора:

- уничтожает болезнетворные бактерии, не дает им всасываться в кровь через стенки кишечника;
- смягчает вирусный «удар», собирая на поверхности своих клеток патогенные вирусы;
- создает механический барьер, синтезируя компоненты слизи, биологически активные вещества, которые берегут ее от физических и химических воздействий.

2. Питательную. Бактерии кишечника:

- участвуют в процессе переваривания и усвоения веществ;
- способствуют правильному обмену желчных кислот;
- выполняют биосинтетическую функцию (синтезируют аминокислоты, биологически активные вещества).

3. Очистительную и антиаллергическую. Нормальные кишечные микроорганизмы:

- улучшают перистальтику — усиливают сокращение кишечника, способствуя опорожнению;
- очищают организм от токсинов;
- обладают противоаллергическими свойствами.

Проявления антибиотикассоциированной диареи и дисбактериоза. Основным симптомом ААД уже определен в названии. Диарея — гиперосмолярная или гиперкинетическая встречается практически у всех пациентов. В последующем с нарушением кишечной микрофлоры могут появляться едва ли не все известные симптомы и заболевания:

- неустойчивый стул (запоры сменяются диарейным синдромом), вздутие, метеоризм, бурление, урчание и боли в животе, камни в желчном пузыре, горечь во рту, гепатит;
- частые циститы, мочекаменная болезнь, пиелонефрит;
- атеросклероз и гипертоническая болезнь;
- пищевая аллергия, частые простуды;
- авитаминоз и ожирение;
- бронхиальная астма и хронический бронхит;
- анемия, слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, депрессия, плохой сон;
- кожные и онкологические заболевания.

Особый вариант ААД связан с анаэробной бактерией *Clostridium difficile* и называется термином «псевдомембранозный колит» (ПМК). Впервые подобный клинический случай описан в 1893 году американским хирургом J. Finney, однако этиологическая роль *C. difficile* в развитии ПМК установлена лишь в 1997 г. J.G. Bartlett.

C. difficile входят в состав нормальной микрофлоры кишечника у 2–3% взрослого населения и обычно не проявляют патогенных свойств. Однако при антибиотикотерапии создаются благоприятные условия для перехода их в токсинообразующие формы. Поскольку *C. difficile* резистентны к большинству антибиотиков, они активно размножаются в кишечнике, образуя цитотоксины и энтеротоксины, которые обуславливают развитие

секреторной диареи. Протяженность и глубина морфологических изменений, выявляемых в толстой кишке, обуславливают тяжесть течения инфекционного процесса.

Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются два токсина: токсин А и токсин В, которые повреждают эпителиоциты, что приводит к выраженным воспалительным изменениям слизистой оболочки кишечника, снижению барьерной функции и активации секреции жидкости в просвет кишечника. Интересно, что некоторые антибиотики, особенно клиндамицин, линкомицин, ампициллин, могут сами стимулировать продукцию токсинов А и В без прироста общей популяции микроорганизма, т.е. они являются токсинолибераторами.

Кроме того, *C. Difficile* продуцирует токсин, оказывающий норадреналиноподобное действие, приводя к стойкому повышению АД.

Частота носительства данного микроорганизма резко возрастает у ослабленных и госпитализированных больных. Так, через 1-2 недели после госпитализации высеваемость *C. difficile* регистрируется у 13-18% больных, через 4 недели и более — у 50%. В среднем 20-30% пациентов становятся носителями *C. difficile* в период госпитализации, а у 1/3 из них развивается ААД.

Применение антибиотиков является кофактором развития ПМК в 60–85% случаев, а иммуносупрессивная и химиотерапия — в 36%, комбинированная — в 80%.

Чаще всего ПМК развивается при лечении цефалоспорином 3 поколения и фторхинолонами.

Следует помнить, что в отличие от идиопатической ААД, риск развития ПМК не зависит ни от дозы антибиотика, ни от кратности, ни от способа введения препарата. Описаны случаи развития ПМК после однократного введения антибиотика.

Одной из причин ААД является развитие *Candida spp.* Колонизации кишечника *Candida spp.* способствует лечение антибиотиками широкого спектра действия с анаэробной активностью, применение цефалоспоринов III поколения, а также антибиотиков с высокой концентрацией в собственной пластинке кишечника.

Колонизация кишечника микромицетами может привести к кандидемии при наличии следующих факторов риска: массивная колонизация кишечника *Candida spp.*, первичное повреждение кишечника; гипохлоргидрия желудка, снижение кишечной перистальтики, цитотоксическая химиотерапия.

Candida spp. способны к адгезии и инвазии с последующим цитоллизом ткани, а затем к лимфогематогенной диссеминации. Кандидоз формируется при инвазии псевдомицелия *Candida spp.* исключительно в участках кишечника, деэпителизованных вследствие язвенного колита или язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Несмотря на разработанные схемы лечения ААД, частота рецидивов при использовании наиболее эффективных средств — метронидазола и ванко-

мицина составляет от 5-16% до 50%. При этом риск развития рецидива сохраняется в течение 30 суток после назначения антимикробного препарата, явившегося причиной первого эпизода заболевания.

Таким образом, тонкие взаимосвязи между микроорганизмами внутри желудочно-кишечного тракта являются, по сути, и тонкой ниточкой здоровья, которую легко пересечь, используя антибактериальные препараты. Это и означает, что в современном обществе большинство населения находится в условиях, способствующих формированию дисбиотических реакций в различных микробиоценозах.

Концепция «снижения вреда» от применения антибиотиков может реализовываться по нескольким направлениям:

- оптимизация собственно этиотропной терапии;
- применение пребиотиков – препаратов, которые подготавливают кишечник к заселению нормальной микрофлорой, создают для нее комфортные условия;
- применение пробиотиков – препаратов, содержащих нормальную микрофлору кишечника;
- применение синбиотиков – комбинированных препаратов про- и пребиотиков – «два в одном».

Под пребиотиком понимают неусваиваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в кишечнике (преимущественно бифидобактерий и лактобацилл). Преимуществом пребиотика является возможность использовать его в различной дозировке. Так, например, дисахарид лактулозы может использоваться в пребиотической дозе (до 10 мл в сутки), «ослабляющей» дозе (до 40 мл в сутки) и «антитоксической» дозе (более 60 мл в сутки). При этом в любом случае препарат будет сохранять свои пребиотические свойства.

Аналогичная дозозависимость есть и у инулина, только в качестве «бонуса» высокой дозы выступает антитоксическая активность препарата или, например, снижение избыточной массы тела веса и улучшение состояния нормофлоры кишечника. Еще одним потенциально важным направлением применения инулина и пробиотиков является гипогликемический и гиполипидемический потенциал данной комбинации.

Следует отметить необходимость достаточно длительных курсов для достижения значимого бифидо- и лактогенного действия пребиотиков (от 2 до 4 недель).

Для понимания потенциальных возможностей применения пребиотиков следует учитывать, что основной — пребиотический — эффект опосредован через нормальную микрофлору кишечника, а именно бифидобактерии, бактероиды, клостридии, лактобациллы и некоторые другие виды бактерий. Другая часть — «небифидогенное действие» зависит от свойств самого пребиотика и имеет некоторые отличия. Следовательно, быстро-

та развития пребиотического действия, выраженность этого эффекта будут прямо зависеть от наличия жизнеспособных представителей кишечного микробиоценоза, способных усваивать эти ингредиенты – см. рисунок. В основе лечебного эффекта лактулозы, при вышеуказанных состояниях, лежит увеличение роста сахаролитической и, в частности, бифидумбактерий, подавление пролиферации протеолитической микрофлоры и ограничение транслокации кишечных бактерий в билиарную и мочевыделительную систему.

Особенно важен данный эффект лактулозы при подозрении именно на клостридиальную флору.

Кроме того выявляется тенденция к стабилизации числа кишечных энтерококков. По-видимому, это связано с тем, что сахаролитические бактерии используют лактулозу в качестве пищевого субстрата. Ранее стимулирующее действие на молочнокислую флору желудочно-кишечного тракта было отмечено при длительном введении лактулозы здоровыми волонтерами.

Пробиотики – препараты, поддерживающие нормальную микрофлору кишечника. Свойствами пробиотиков также обладают кисломолочные продукты, обогащенные лакто- и бифидобактериями. Но при покупке таких продуктов обязательно обращайте внимание на состав и срок годности. Если продукт содержит живые кисломолочные культуры, то храниться он должен не более 3-4 дней.

Еще более значимым показателем является титр колонизирующих бактерий, который практически невозможно достичь, используя кисломолочные продукты. Достаточный профилактический эффект достигается при дозировке лактобактерий для детей не менее 5×10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки, а для взрослых — не менее 10×10^9 КОЕ в сутки. При этом пробиотики не должны надолго заселять кишечник человека. Их применение основано на возможности вытеснения патогенных микроорганизмов и экранирования рецепторов энтероцитов. Микроорганизмы, введенные извне, должны создавать благоприятные условия для роста собственной облигатной бифидо- и лактофлоры с последующим ее выведением из организма. Использование более двух пробиотических микроорганизмов одновременно может привести к развитию аллергии.

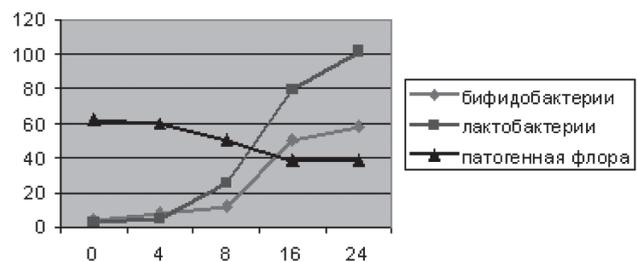


Рис. Влияние лактулозы на состояние микрофлоры

Энтеросорбенты – препараты, способные адсорбировать («впитывать в себя») другие вещества, в том числе микроорганизмы. Отличительной особенностью энтеросорбентов является огромная площадь поверхности. Естественно, она существенно выше у пористых сорбентов, к которым относятся угольные и кремнийорганические сорбенты. Примером кремнийорганических сорбентов является гидрогель метилкремниевой кислоты (полиметилсилоксана полигидрат) – энтеросгель. Препарат имеет детоксикационное действие, активно влияет на колонизацию кишечника нормальной микрофлорой, уменьшая патогенную микрофлору и одновременно сорбирует токсические продукты жизнедеятельности болезнетворных микробов.

В ходе клинических исследований установлено, что энтеросгель в 98% случаев у больных с дисбактериозом кишечника I–II степени вызывал субъективное улучшение общего самочувствия уже на 4–5-й день приема препарата (исчезновение проявлений метеоризма, появление выраженной тенденции к нормализации стула). При микробиологическом обследовании установлено, что у 88% обследованных больных после проведенного лечения комплексом препаратов, который включал в себя прием препарата энтеросгель, произошла нормализация микробиотоза кишечника.

При дисбактериозе можно применять и другие кремниевые сорбенты.

В тоже время, ни один из обсуждавшихся выше способов уменьшения негативного влияния антибиотиков на микрофлору желудочно-кишечного тракта не позволяет самостоятельно добиться 100% гарантированного положительного эффекта. Наиболее эффективным может считаться комплексное применение этих возможностей, позволяя защищать нормофлору кишечника в период проведения этиотропной терапии, «нейтрализовать» побочные эффекты антибиотикотерапии (хеликобактерный гастрит, острые кишечные инфекции – ОКИ), усиливать saniрующий эффект антимикробных препаратов (ОКИ, хеликобактерная инфекция), сокращать продолжительность основных симптомов заболевания (ОКИ), предупреждать реинфицирование (ОКИ), снижать

вероятность формирования полимикробных ассоциаций и модифицировать иммунный ответ по основному заболеванию (пневмония, воспалительные заболевания кишечника).

Целенаправленное использование пребиотиков с учетом не только стимулирующего влияния на нормофлору, но и «небиогенных» эффектов – таких как увеличение частоты и объема стула, увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, снижение уровня холестерина, изменение липидного профиля и активности печеночных ферментов, антитоксическое действие, восстановление профиля желчных кислот в химусе, антиканцерогенное действие и других, позволяет по-новому оценить перспективы такого подхода в самых различных областях медицины. Таким подходом может служить разработка и применение комбинированных препаратов на основе сорбентов и пребиотиков.

Примером такого препарата является комбинированный энтеросорбент ЛактоБиоЭнтеросгель – препарат, который содержит пребиотики (лактозу) в соединении с кремнийорганическим сорбентом (энтеросгель) или ксерогель полиметилсилоксана с инулином (сорболонг), или, как его еще называют, «капсульная форма «энтеросгеля». Экспериментально доказано, что применение таких препаратов способствует избирательной стимуляции роста и развития собственной «родной» микрофлоры кишечника, подавляя при этом патогенную микрофлору. Сочетанием пребиотиков с энтеросорбентом, который имеет основным свойством детоксикационное действие и препятствует всасыванию токсинов с желудка и кишечника, достигается активная колонизация кишечника нормальной микрофлорой, уменьшение патогенной микрофлоры.

Важным этапом в разработке такого рода средств является возможность избежать адсорбции пребиотика на сорбенте.

Экспериментально установлено, что лактулоза и инулин применяемые в сочетании с энтеросгелем не влияют на его сорбционные свойства.

Таким образом, целесообразность применения комбинированных энтеросорбентов с неадсорбируемыми пребиотиками подтверждается их эффективностью в терапии дисбактериоза.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М: ГЭОТАР-МЕД. - 2002. - 164 с.
2. Ахмадеева Э.Н., Нижевич А.А., Амирова В.Р. Антибиотикассоциированная диарея у детей. *Российский педиатрический журнал*. - 2010. - №1. - С. 32-38.
3. Новокшионов А.А., Соколова Н.В. Клиническая эффективность этиопатогенетической терапии энтеросорбентами острых кишечных инфекций у детей // *Педиатрия*. - 2009. - №1. - С. 27-31.
4. Сухов Ю.А., Гебеш В.В. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечной инфекции и кори // *Клиническая иммунология*. - 2007. - №1(6). - С. 76-78
5. Костюкович О.И. Антибиотикассоциированная диарея – мифы и реальность // *Рус. мед. журнал*. – 2009. – № 7. – С. 15-20.
6. Чернобровый В.Н., Палий И.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника // *Мистецтво лікування*. - 2003. - №5. - с. 74.
7. Юлиш Е.И., Кривущев Б.И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации // *Здоровье ребенка*. - 2011. - №4. - С. 75-79.