

Сучасний погляд на діагностику та лікування антибіотик-асоційованої діареї

О.К. Дуда, Ю.О. Жигарєв

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті розглядаються основні фактори патогенезу антибіотик-асоційованої діареї (ААД), підходи до діагностики та лікування даного захворювання. Обґрунтовується ефективність застосування сучасних мультиштамових пробіотиків на прикладі препарату Біолакт для лікування ААД. Цей препарат може бути з успіхом використаний як для лікування, так і для профілактики ААД.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея, антибіотики, пробіотики, Біолакт.

Важко переоцінити значення антибіотиків у сучасній медицині, і так само важко переоцінити спектр їхніх побічних ефектів. Серед них одним з найчастіших є антибіотик-асоційована діарея (ААД). Навряд чи знайдеться лікар, який би не стикався з цією проблемою у своїй практиці. З початком широкого використання антибактеріальних препаратів відбулася радикальна зміна мікрофлори організму людини. Створений у процесі природного відбору стійкий бактеріальний мікробіоценоз зник, порушилася мікроекологічна рівновага, яка була досягнута в процесі еволюції. Латентний дисбіоз, з яким змушені жити більшість наших сучасників, у випадку масивної та нерациональної антибіотикотерапії часто маніфестує клінічним синдромом, який отримав назву «антибіотик-асоційована діарея».

Кишкова мікрофлора: симбіоз людини і бактерій. Ще у 1681 р. А. Левенгук виявив мікроорганізми в фекаліях людини і висунув гіпотезу про спільне існування різних видів бактерій у травному тракті. Але засновником вчення про симбіотичну мікрофлору та її вплив на організм людини став наш співвітчизник, лауреат Нобелівської премії І.І. Мечников. У своїх роботах «Етюди оптимізму» [31] і «Етюди про природу людини» [32] І.І. Мечников писав, що численні асоціації мікробів, які населяють кишечник людини, значною мірою визначають його духовне і фізичне здоров'я. Досліджуючи питання старіння, Мечников встановив, що найбільша кількість довгожителів живе у Болгарії, і пов'язав це з болгарським йогуртом. У 1905 р. болгарський лікар Стамен Григоров уперше описав причину молочнокислої ферментації в йогурті – болгарську паличку (*Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*) [9]. Зацікавившись роботою Григорова, Мечников особисто повторив ці дослідження і в 1908 р. оприлюднив їх у статті «О дієтичеськомъ значеніи «кислаго молока» [33], в якій висловлював думку про позитивний вплив лактобактерій на здоров'я людини. Мечников не тільки пропагував корисність болгарського йогурту у своїх працях, але й робив це власним прикладом – до кінця життя регулярно вживав молочнокислі продукти і чисту культуру болгарської палички. Істотний внесок у вивчення мікроекології людини вніс німецький вчений Альфред Ніссле, який у 1916 р. вперше ввів термін «дисбактеріоз» [30]. Великий поступ вчення про кишкову мікрофлору отримало в 70-і роки ХХ ст. завдяки роботам А.М. Уголева (1926–1991), який визначив дисбактеріоз як «зміну якісного та кількісного складу бактеріальної флори кишечника, що виникає під впливом різних факторів» [25].

Основна захисна функція кишкової мікрофлори полягає в запобіганні колонізації травного тракту умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами. Конкуренція за поживні речовини і рецептори адгезії, вироблення еуфлорою кишечника органічних кислот, перекису водню, антибіотикоподібних речовин – бактерицинів перешкоджають росту патогенних мікроорганізмів. Можливо, еуфлора відіграє також основну роль у забезпеченні противірусного захисту. Завдяки феномену молекулярної мімікрії і наявності рецепторів, придбаних від епітелію людини, мікрофлора набуває здатність перехоплення та виведення вірусів. Слизова оболонка кишечника має власну лімфоїдну тканину, відому як *GALT* (gut-associated lymphoid tissue), в якій локалізовано близько 80% імунокомпетентних клітин і яка є одним із значущих компонентів імунної системи макроорганізму [27, 28]. Таким чином, кишечник можна розглядати як найбільший «імунний орган» людини. Мікрофлора бере участь у формуванні як місцевого (активація продукції IgA, фагоцитарна активність), так і системного імунітету. Сама наявність бактерій надає постійний антигенний «тренувальний ефект» [8, 13].

На сьогодні існують глобальні національні та міжнародні проекти вивчення нормального мікробіоценозу та його змін при різних патологічних станах. Так, тільки на реалізацію проекту HMP федеральним урядом США було виділено понад 100 млн доларів. На цю програму покладають великі надії щодо розуміння асоціацій сапрофітних бактерій і здоров'я людини. Проект вже дозволив охарактеризувати більш ніж 1000 нових бактеріальних геномів [16, 22]. Однак, незважаючи на потужні сучасні технології та новітні методи молекулярного аналізу, ми ще дуже далекі від розуміння справжнього значення симбіозу організму людини і бактерій, які в ньому мешкають.

Етіологія та патогенез ААД. ААД є поліетіологічним захворюванням, яке може бути спричинено низкою інфекційних та неінфекційних причин. Принципово важливо виділяти дві форми ААД, які істотно розрізняються не тільки механізмом розвитку і клінічними проявами, але й прогнозом [11, 35, 36]:

- діарея, спричинена *Clostridium difficile* (*C.difficile*);
- ідіопатична ААД (ІААД) – стан, при якому не вдається виявити конкретного збудника, що спричинює діарею. Як правило, це легкі форми захворювання, які не потребують специфічної терапії.

Серед етіологічних факторів ААД одне з провідних місць посідає грампозитивна спороутворювальна облигатно-анаеробна бактерія *C.difficile*, що спричинює псевдомембранозний коліт (ПМК). Уперше подібний клінічний випадок описаний у 1893 році американським хірургом J. Finney, у 1935 р. Hall і O'Toole верифікували *C.difficile* як облигатний грампозитивний спороутворювальний анаероб [4]. Ними ж в експерименті на лабораторних тваринах була встановлена здатність *C.difficile* до вироблення нейротоксину. Проте етіологічна роль *C.difficile* у розвитку ПМК встановлена лише у 1997 р. J.G. Bartlett [2].

C.difficile входять до складу нормальної мікрофлори кишечника у 2–3% дорослого населення і зазвичай не виявляють патогенних властивостей [15]. Однак при антибіотикотерапії створюються сприятливі умови для переходу їх в токсин-утворювальні форми, які резистентні до більшості антибіотиків і активно розмножуються в кишечнику, утворюючи цитотоксини і ентеротоксини, що уражають слизову оболонку кишки і зумовлюють розвиток секреторної діареї. Описано три фактора патогенності даного мікроорганізму: токсин А (ентеротоксин), токсин В (цитотоксин) і білок, що пригнічує перистальтику кишечника [17]. Їхній вплив на слизову оболонку веде до розвитку запальних змін і підвищеного апоптозу епітеліоцитів. Крім того, токсин А стимулює секрецію рідини в просвіт кишечника. Нетоксигенні штами бактерії є непатогенними для людини.

C. difficile завдяки стійкості до дії фізичних і хімічних факторів, а також здатності утворювати спори, можуть тривалий час перебувати у зовнішньому середовищі. Інфікування здійснюється екзогенним (від зовнішніх джерел) і – значно рідше – ендогенним шляхом (активація вогнища інфекції у носіїв). Найбільш високу колонізацію кишечника *C.difficile* реєструють у немовлят, однак розвиток клінічно-маніфестних форм псевдомембранозного коліту спостерігається у них дуже рідко, що пояснюється відсутністю у новонароджених високоафінних рецепторів до токсинів збудника [24]. *C.difficile* є нозокоміальною інфекцією, бо переважна більшість випадків пов'язана з перебуванням пацієнтів у стаціонарі. До основних джерел *C.difficile* належать пацієнти з ААД і безсимптомні носії мікроорганізму. Велике значення має фактор передачі інфекції через руки медичного персоналу. Фактори ризику розвитку ПМК: застосування антибіотиків більше 3 днів, госпіталізація і перебування в одній палаті з хворим, який має маніфестну форму інфекції *C.difficile* [15]. До інших факторів ризику належать наступні:

- похилий вік;
- жіноча стать;
- наявність супутньої соматичної патології – захворювання органів травлення, ниркова недостатність, злоякісні новоутворення, аспіраційна пневмонія, дивертикульоз, остеомиєліт, кандидози, ВІЛ-інфекція та ін.

Інвазивні процедури та оперативні втручання на органах черевної та грудної порожнини також підвищують ризик розвитку ПМК [17]. Важливо врахувати, що *C.difficile* має відношення далеко не до всіх випадків ААД, але частіше виявляється при важких варіантах захворювання. Разом з тим, при власне ААД даний мікроорганізм виявляють у 10–30% випадків. Зважаючи на те, що не у всіх випадках ми розуміємо роль *C.difficile* в розвитку цього захворювання, іноді, при відсутності клінічних проявів власне псевдомембранозного коліту, є сенс говорити не про ААД, **спричинену *C.difficile***, а про **діарею, асоційовану з *C.difficile***.

У патогенезі діареї, асоційованої з *C.difficile*, задіяні наступні механізми:

- секреторний – вплив ентеротоксину і жовчних кислот;
- осмотичний – порушення обміну вуглеводів;
- ексудативний – запальна ексудація в просвіт кишечника.

Розвиток такої рідкісної форми ААД, як сегментарний геморагічний коліт, пов'язано з *Klebsiella oxytoca*. Крім того, ААД може бути зумовлена *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens (mun A)*, *грибами роду Candida* [29].

В основі патогенетичних механізмів розвитку ІААД можуть бути не тільки метаболічні та мікробіологічні зміни кишечника, що виникають внаслідок антибіотикотерапії (розлади моторики, порушення обміну жовчних кислот, надлишковий ріст потенційно патогенної флори в тонкій і товстій кишці та ін.), але й власні ефекти антибіотиків (алергічні, токсичні та фармакологічні). Частота появи ААД залежить від виду антибіотика і становить від 2% до 30%. Практично

всі антибіотики можуть спричинювати ААД, але найчастіше її спричинюють кліндаміцин, комбіновані препарати амоксициліну та клавуланової кислоти, ампіцилін, еритроміцин, кларитроміцин (І.В. Маев, А.А. Самсонов, М.М. Голубев, 2007). ААД розвивається приблизно у 20–30% хворих, що вживали кліндаміцин, у 10–25% пацієнтів, які отримували комбіноване лікування амоксициліном та клавулановою кислотою, у 5–10% пацієнтів, що вживали ампіцилін, та у 2–5% хворих, які лікувалися макролідами (еритроміцин, кларитроміцин) та тетрациклінами [23].

Задіяні наступні механізми розвитку ІААД [11, 29]:

1. Посилення моторики кишечника (гіперкінетична діарея). Клавуланова кислота та її метаболіти стимулюють моторику тонкої кишки. Макроліди є стимуляторами мотилінових рецепторів, що призводить до скорочення антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, спричинюючи діарею.

2. Підвищення осмотичного тиску (гіперосмолярна діарея). Зменшення кількості анаеробів на тлі антибактеріальної терапії призводить до порушення метаболізму вуглеводів і клітковини, що зумовлює секрецію води та електролітів ентероцитами, – у результаті розвивається осмотична діарея. Розвиток осмотичної діареї може відбуватися і внаслідок неповного всмоктування антибіотика (деякі пероральні цефалоспорины).

3. Посилення секреції в товстій кишці через порушення декон'югації жовчних кислот (секреторна діарея). Жовчні кислоти під дією зміненої мікрофлори піддаються надмірній декон'югації і стимулюють секрецію хлоридів і води, внаслідок чого розвивається секреторна діарея.

4. Токсична дія препаратів. Пеніциліни і тетрацикліни в деяких випадках спричинюють токсичну дію на слизову оболонку травного тракту і зумовлюють сегментарний коліт з розвитком діареї.

5. Зміна складу і кількості нормальної кишкової мікрофлори. Під час антибактеріальної терапії разом з патогенними мікроорганізмами гине і нормальна кишкова флора. Це призводить до зниження колонізаційної резистентності та активного розмноження мікроорганізмів, не чутливих до вживаного антибіотика. Ризик розвитку дисбактеріозу підвищується при тривалій антибіотикотерапії (більше 10 днів). Досить поширеною помилкою є спільне використання з антибактеріальними препаратами фунгіцидних засобів (ністатин, леворин), що призводить до розмноження лактозонегативних ешерихій, протея. Якщо діарея розвивається в перші кілька днів вживання антибіотика, навряд чи її причиною можуть бути зміни мікрофлори, оскільки вони ще не встигнуть розвинути.

Клінічна картина та діагностика ААД. ААД можна запідозрити, якщо протягом курсу антибіотикотерапії має місце не менше трьох епізодів неоформленого випорожнення протягом двох або більше днів. Однак не тільки під час вживання антибіотиків розвиваються симптоми ААД – у 30% хворих вони виникають через 1–10 днів після завершення курсу антибіотикотерапії. Шлях введення препаратів не має принципового значення – при парентеральному введенні антибіотики впливають на мікрофлору і слизову оболонку кишечника, виділяючись зі слиною, жовчю і кишковими секретами.

До факторів ризику розвитку ААД найчастіше відносять: вік до 5 років і понад 65 років, важкі соматичні захворювання в анамнезі, хронічні захворювання травного тракту, недотримання режиму вживання антибіотиків (занадто тривалий курс, немотивована часта зміна препаратів, їхні надвисокі дози).

На сьогоднішній день описані наступні клінічні форми ААД [29, 35, 36]:

1. Антибіотикоасоційований коліт (ААК) або псевдомембранозний коліт (ПМК) – характеризується наявністю діареї зі збільшенням частоти випорожнень до 3 разів на день і

більше, болю в животі за типом кишкових кольок, лихоманки, симптомів загальної інтоксикації і лейкоцитозом. Етіологічним чинником цієї клінічної форми є *Clostridium difficile*. Слід пам'ятати, що на відміну від ІААД ризик розвитку ПМК не залежить ні від дози антибіотика, ні від кратності, ні від способу введення препарату. Описані випадки розвитку ПМК після одноразового введення антибіотика. Пацієнтів турбує сильний переймоподібний біль у животі, фебрильна або навіть гектична лихоманка – до 38–40°C. Найчастіше біль не має чіткої локалізації та визначається по ходу кишечника. Частота випорожнень іноді досягає 15–30 разів на добу. Часто випорожнення містять домішки слизу, іноді крові. Діарея має затяжний характер і може зберігатися до 8–10 тиж. В аналізі крові – виражений лейкоцитоз, що досягає 15×10^9 /л, а в ряді випадків виявляють навіть лейкоемічні реакції, при яких кількість лейкоцитів може досягати 40×10^9 /л. Іноді у хворих розвивається лейкопенія, яка є предиктором фульмінантного перебігу. Унаслідок ексудації білка через уражену слизову оболонку розвивається гіпоальбуміємія, розвиваються набряки і дегідратація. Під час мікроскопії калу виявляють високий вміст лейкоцитів. Патоморфологічні зміни при ПМК виявляють переважно у товстій кишці, вони характеризуються дифузною гіперемією та набряком слизової оболонки кишечника з потовщенням стінки кишки і утворенням характерних фібринових нальотів у вигляді бляшок жовтувато-білого кольору (псевдомембран). Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки зумовлені тільки дією токсинів, оскільки самі *C.difficile* не володіють інвазивними властивостями і, як правило, у підслизовий шар не проникають. Поширеність і глибина морфологічних змін зумовлюють тяжкість перебігу інфекційного процесу. При прогресуванні захворювання можливі розвиток ускладнень у вигляді перфорації товстої кишки, токсичного мегаколона, інфекційно-токсичного шоку і гіпокаліємії. Летальність може бути досить високою (10–35%).

2. Сегментарний геморагічний коліт клінічно не відрізняється від ААК, але при ендоскопічному дослідженні виявляють ознаки геморагічного коліту. Цей варіант ААД пов'язаний з *Klebsiella oxytoca*.

3. Власне ААД, або ІААД, основним (іноді – єдиним!) клінічним проявом якої є діарейний синдром. Біль, інтоксикація та дегідратація практично відсутні. Іноді порушення випорожнення супроводжується болісним абдомінальним синдромом, пов'язаним з посиленням моторної активності кишечника. Як правило, діарея зникає протягом декількох днів після відміни антибіотика. В англійській медичній літературі зустрічається також термін «*Mild illness*» (помірне нездужання) – комплекс будь-яких симптомів, які не вкладаються у класичне визначення ААД. При цьому симптоми розвиваються звичайно на 1–3-й день лікування антибіотиками, діарея має помірний характер, відсутні ознаки коліту та інтоксикації, а припинення антибіотикотерапії веде до швидкої регресії діарейного синдрому [5, 11].

Діагноз ААД ґрунтується на комплексній оцінці клінічних, лабораторних та інструментальних даних. Обов'язковим є виявлення зв'язку діареї з призначенням антибіотиків у попередні 2 міс. На підставі клінічного обстеження пацієнта, а також рутинних лабораторних методів дослідження, можна орієнтовно встановити етіологію ААД. Так, поява помірної діареї на 1–3-ю добу антибіотикотерапії швидше свідчить про участь у її патогенезі неінфекційних факторів. Поеднання діареї та болювато-абдомінального синдрому з лихоманкою, інтоксикацією, високим лейкоцитозом в крові і наявністю лейкоцитів або їхнього маркера – лактоферину в калі вимагає запідозрити у хворого ПМК, основним етіологічним фактором якого є *C.difficile* [3, 4].

Для встановлення діагнозу ПМК необхідне поєднання 3 чинників: зв'язок діареї з лікуванням антибіотиками;

відповідна клінічна картина з наявністю важкого діарейного синдрому, лихоманки, відповідних лабораторних та інструментальних (ендоскопія) даних; доведення етіологічної ролі *C. difficile* лабораторними методами. Виділення збудника хоч і видається важливим, але має другорядне значення у зв'язку з повільним ростом бактерій. Найважливішим методом верифікації ПМК є виявлення токсинів А і В у калі [17]. «Золотим стандартом» вважають імуноферментний аналіз, який відрізняється простотою, швидкістю отримання результатів (2–3 год), невисокою вартістю, високою чутливістю (63–99%) та специфічністю (75–100%) [26].

Лікування ААД. Терапевтична тактика залежить насамперед від клінічної форми та етіології захворювання. Лікування діареї, асоційованої з *C.difficile*, складне і вимагає комплексного підходу. Пацієнти підлягають ізоляції з проведенням дезінфекції. Перш за все необхідно відмінити антибактеріальний препарат, що спровокував розвиток діареї. Важливим моментом є проведення адекватної регідратаційної терапії, спрямованої на відновлення водно-електролітного балансу. У разі важкого стану пацієнта показана парентеральна регідратація полііонними кристалідами розчинами. Після встановлення діагнозу ПМК лікування починають негайно. Основними препаратами при діареї, асоційованої з *C.difficile*, та ПМК є метронідазол і ванкоміцин. Зазвичай проводять монотерапію, але у важких випадках застосовують комбіноване лікування. Важливою умовою етіотропного лікування є пероральне вживання препаратів, що дозволяє досягти їхньої максимальної концентрації в кишечнику. При неможливості вживати препарат всередину, наприклад, при паралітичній кишковій непрохідності або після оперативних втручань, призначають метронідазол внутрішньовенно або ванкоміцин через назогастральний зонд. Метронідазол практично повністю всмоктується в тонкому кишечнику, однак при ААД, асоційованої з *C.difficile*, бактерицидна концентрація препарату досягається завдяки його секретії через запальну кишкову стінку. Клінічна ефективність метронідазолу при пероральному вживанні становить 94–95%. Препарат призначають по 250 мг 4 рази на день або 500 мг 3 рази на день. Курс терапії становить 10–14 днів. Ванкоміцин призначають в дозі 125–500 мг 4 рази на добу протягом 7–10 днів. Цей антибіотик має клінічну ефективність на рівні 86–100% при частоті виникнення рецидивів інфекції 15–33%. Він практично не всмоктується в кишечнику, що дозволяє створити його високу концентрацію при пероральному застосуванні. Препарат показаний при важкому і рецидивному перебігу ПМК [17]. До інших антимікробних препаратів, які використовуються для лікування інфекції *C.difficile*, належать фузидієва кислота і тейкопланін. Досвід їхнього застосування невеликий, тому, незважаючи на їхню високу ефективність (93–96%), ці препарати призначають лише у разі неможливості використовувати метронідазол і ванкоміцин. При проведенні етіотропної терапії у більшості пацієнтів поліпшення стану настає вже через 1–2 дні: нормалізується температура тіла, зменшується частота дефекації. З метою видалення бактеріальних токсинів і мікробних тіл з просвіту кишечника рекомендують призначати ентеросорбенти. **Призначення антидіарейних засобів і спазмолітиків категорично протипоказано, оскільки це може спричинити грізне ускладнення – токсичний мегаколон!**

Остаточну ефективність лікування оцінюють на 7–10-й день. У крайніх важких випадках проводять хірургічне лікування – при наростанні симптомів інтоксикації і безперервній діареї накладають ілео- або колостому. Наявність фульмінантного токсичного мегаколона або перфорації кишечника є показанням для проведення негайної колектомії.

До кінця не вирішеним питанням залишаються рецидиви ААД, асоційованої з *C.difficile*. Жодна зі схем етіотропної терапії не гарантує повної санації кишечника від спор *C.difficile*. Залежно від використаної терапії рецидиви виникають у 5–42% хворих, а у 2–8% відзначають множинні епізоди інфекції [5]. Рецидиви пов'язані з персистенцією в кишечнику спор бактерій або повторним інфікуванням з екзогенного джерела. Зазвичай після проведення етіотропної терапії настає клінічне одужання або поліпшення, проте на 2–28-й день (в середньому через 3–7 днів) розвивається рецидив діареї, за своєю клінічною картиною практично ідентичний першому епізоду захворювання. Рецидивний перебіг інфекції *C.difficile* пов'язують з низькою концентрацією у даної категорії пацієнтів сироваткових IgG- і IgM-антитіл до токсину А [11]. До факторів ризику розвитку рецидивного перебігу ПМК відносять [6, 17]: наявність в анамнезі попередніх епізодів діареї, зумовлених *C.difficile*; захворювання, зумовлені 1-м або 2-м типом штаму *C.difficile*; тривалі курси антибіотикотерапії в анамнезі; жіночу стать.

Тактика ведення пацієнтів з рецидивною ААД полягає в проведенні більш тривалої повторної терапії антибіотиками. Надзвичайно важливим є пошук препаратів, що запобігають рецидивам захворювання. Можливе комбіноване застосування ванкоміцину з рифампіцином і додавання в схему лікування холестираміну. Мають місце спроби застосування ентеросорбентів (діоктаедричний смектит), аніонообмінних смол (холестирамін, коlestипол), солей вісмуту і глюкокортикоїдних гормонів. Проте на сьогодні найперспективнішим напрямком в даній області є використання в комплексній терапії пробіотиків, препаратів біологічної дії. Повна санація кишечника від спор *C. difficile* може бути досягнута лише у разі призначення пробіотиків.

Діарея, спричинена неінфекційними факторами, зазвичай самостійно припиняється через декілька днів після відміни антибактеріального препарату. Велику увагу приділяють дієтичному харчуванню [14]. В окремих випадках можливе застосування антидіарейних засобів, що пригнічують моторику кишечника (лоперамід), – переважно одно-, дворазово. Однак призначати їх слід з великою обережністю і при абсолютній впевненості у відсутності інфекційного механізму діареї. Доцільно використовувати ентеросорбенти (діоктаедричний смектит, препарати на основі лігніну та ін.). При наявності явищ дегідратації, залежно від її ступеня, – пероральна чи парентеральна регідратація. Ці базові заходи приводять до зникнення діареї лише у 15–25% пацієнтів, тому більшість хворих потребують призначення пробіотиків, а іноді – проведення деконтамінаційної терапії. При ААД, пов'язаній з неспецифічними змінами мікрофлори тонкої кишки, ефективним є 3-тижневе вживання пробіотиків, що містять лакто- та біфідобактерії [10, 19, 21, 24]. Одним з таких препаратів є

пробіотик нової генерації Біолакт. Препарат випускається в стікерах і є сумішшю ліофілізованих мікроорганізмів: *L. acidophilus LH5*, *B. longum BG3* і *E. faecium EF1*. Препарат з успіхом використовувався в нашій клініці у комплексному лікуванні гострих кишкових інфекцій у пацієнтів різних вікових груп. Клінічний ефект препарату і його вплив на мікробіоценоз кишечника підтверджено лабораторними дослідженнями: так, після курсу лікування Біолактом у більшості хворих дослідної групи була встановлена виражена тенденція до поліпшення мікробного пейзажу кишечника за рахунок нормалізації вмісту лактобактерій і біфідобактерій – майже у 70% пацієнтів та у 20% – підвищення їхнього вмісту при початковій відсутності. У 80% пацієнтів відзначена елімінація умовно-патогенної мікрофлори (*стафілокок, протей, гемолітична E.coli, клебсієли* та ін.). Зважаючи на те, що основним патогенетичним механізмом ІААД є порушення мікробіоценозу кишечника, використання Біолакту перспективне не тільки в схемах лікування, а й для профілактики цього захворювання. На сьогоднішній день є багато досліджень, присвячених ефективному лікуванню ААД великими дозами мультиштамових пробіотиків, до складу яких входять представники нормальної кишкової мікрофлори [19, 21]. Представником саме цієї групи пробіотиків і є Біолакт.

У якості перспективного методу лікування ААД, який, за попередніми даними, володіє високою ефективністю, запропоновано інстиляцію донорського калу в пряму кишку пацієнта [1]. Після інстиляції відзначали швидке припинення діареї та відсутність рецидивів протягом довготривалого спостереження. Важка діарея припинялася не більше ніж через 4 доби після інстиляції калу. Через зрозумілі етичні міркування цей метод лікування поки не знайшов широкого застосування.

Профілактика АД. Ураховуючи досить високу поширеність ААД, актуальним завданням є розроблення двох ефективних заходів її профілактики:

1. Рациональне застосування антибіотиків.
2. Застосування пробіотиків з доведеною ефективністю в адекватних дозах з першого дня антибіотикотерапії, особливо у хворих груп ризику.

Інформація про клінічну ефективність пробіотиків у профілактиці ААД широко висвітлена в літературі. Ефективність застосування пробіотиків в якості засобу для попередження ААД згідно з критеріями доказової медицини має максимальний рівень доказовості А, що підтверджує низка проведених мета-аналізів [6, 7, 19]. За результатами цих мета-аналізів відзначають виражений ефект від призначення пробіотиків, причому більш істотний – при комбінації різних пробіотичних штамів. На сьогодні мультиштамові пробіотики є одними з найбільш перспективних препаратів з групи пробіотиків за співвідношенням ефективності, переносимості і адекватної ціни.

Современный взгляд на диагностику и лечение антибиотик-ассоциированной диареи А.К. Дуда, Ю.А. Жигарев

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является одним из наиболее частых побочных эффектов антимикробной терапии. В статье рассматриваются основные факторы патогенеза ААД, диагностика данного заболевания и подходы к его лечению. Обосновывается эффективность применения современных мультиштамовых пробиотиков на примере препарата Биолакт для лечения ААД. Данный препарат может быть с успехом использован как для лечения, так и для профилактики ААД.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, пробиотики, Биолакт.

The modern view on the diagnosis and treatment of antibiotic-associated diarrhea O.K. Duda, Yu.A. Zhigarev

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is one of the most frequent side effects of antimicrobial therapy. The paper examines the main factors of pathogenesis AAD, diagnosis and approaches to the treatment of this disease. Substantiates the effectiveness of modern multishtamm probiotics example drug Biolakt for the treatment of this disease. This drug may be successfully used for treatment and prevention of AAD.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, probiotics, Biolakt.

Сведения об авторах

Дуда Александр Константинович – кафедра инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Жигарев Юрий Александрович – кафедра инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection // Anaerobe. 2009, Dec; 15 (6): 285–289. Epub 2009 Sep 22.
2. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334–9.
3. Bouhnik Y., Rambaut J.C., Buts J.P. et al. Microflora and diarrhea: antibiotic associated diarrhea. Gut Microflora. 2006; 181–197.
4. Buchner AM, Sonnenberg A. Medical diagnoses and procedures associated with Clostridium difficile colitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 766–72.
5. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhea. Drug Saf. 2000; 22: 53–72.
6. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 (8): 1461–67.
7. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis BMJ. 2002; 324 (7350): 1361.
8. Dethlefsen L., Eckburg P.B., Bik E.M., Relman D.A. Assembly of the human intestinal microbiota. Trends Ecol Evol. 2006; 21: 517–23.
9. Grigoroff, Stamen, 1905. Étude sur une lait fermentée comestible. Le «Kissélo mléko» de Bulgarie. Revue Médicale de la Suisse Romande. Genève. Georg & G., Libraires-Éditeurs. Librairie de L'Université.
10. Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic associated diarrhoea: a systematic review. Digestion. 2005; 72: 51–6.
11. Hogenauer C., Hammer H., Krejs G. Mechanisms and management of antibiotic associated diarrhea. Clin Inf Dis. 1998; 27: 702–10.
12. Koning C.J.M., Jonkers Daisy M.A.E., Stobberingh E.E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1–12.
13. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S., Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444 :1022–1023
14. Mai V. Dietary modification of the intestinal microbiota. Nutr Rev. 2004; 62: 235–242.
15. Monaghan T., Boswell T., Mahida Y.R. Recent advances in Clostridium difficile-associated disease. Gut. 2008; 57: 850–60.
16. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M et al; A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium, Nature. 2010 Mar 4;464(7285):59–65.
17. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009; 7: 526–36.
18. Sakurai Y., Tsuchiya H., Ikegami F. et al. Acute right-sided hemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. Dig Dis Sci. 1979; 24: 910–5.
19. Surawicz C.M. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea in humans. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17: 775–83.
20. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22: 365–72.
21. Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. Int J Food Microbiol. 2004; 96: 219–33.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. Nature 2007; 449 (7164): 804–810.
23. Wistrom 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; 47: 43–50.
24. Zoppi G., Cinquetti M., Benini A., Bonamini E., Minelli E. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. Curr Therap Res. 2001; 62: 418–35.
25. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
26. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение). Тер. арх. 2001; 8: 75–8.
27. Гриневич В.Б. Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2003. – № 3. – С. 13–20.
28. Костокевич О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 304–308.
29. Костокевич О.И. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 459–463.
30. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Захарченко С.М. Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы. Учебно-методическое пособие. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006.
31. Мечников И.И. Этюды о природе человека. – М.: Изд-во Академии Наук СССР, 1961.
32. Мечников И.И. Этюды оптимизма. – М.: Наука, 1964. – С. 128.
33. Мечников И.И. «О дієтичеськомь значеніи «кислаго молока», Клиническія наблюденія изъ СПб. Морского Госпиталія, доктора мед. Г.А. Макарова. – С.-Петербургъ. Изданіе К. Л. Риккера. Невскій пр., 14. 1907.
34. Микрофлора пищеварительного тракта (Под ред. А.И. Хавкина). – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006; 195–196, 351–355.
35. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Consilium Medicum. – 2004; 6: 12–7.
36. Щупелькова Ю.О. Антибиотик-ассоциированная диарея // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 6. – С. 1–6.

Статья поступила в редакцию 06.02.2015