

# Антибиотикоассоциированная диарея

Подготовила Волынчиц Елизавета Михайловна  
4 курс 10 группа ЛФ

# Что же это ?

- *Антибиотикоассоциированная диарея (ААД)* определяется как не связанная с другими причинами диарея (не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение 2 последовательных дней и более), развившаяся на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 8 недель после окончания их приема.

Следует подчеркнуть, что частота встречаемости ААД в клинической практике даже по самым скромным подсчетам достигает 37%.

# Факторы, которые связывают с развитием антибиотикоассоциированной диареи

| <b>Факторы, связанные с применением антибиотика</b>                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Антибиотики широкого спектра действия</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- амоксициллин (амоксициллин/клавулановая кислота)</li><li>- цефалоспорины II и III поколений</li><li>- клиндамицин</li></ul> |
| <b>Длительность антибиотикотерапии</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- большая продолжительность</li><li>- повторное лечение</li></ul>                                                                   |
| <b>Комбинация нескольких антибиотиков</b>                                                                                                                                                                        |
| <b>Антибиотики, выводящиеся с желчью</b>                                                                                                                                                                         |

| <b>Факторы, связанные с пациентом</b>                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Опасный возраст</b> <ul style="list-style-type: none"><li>&lt;6 лет</li><li>&gt;65 лет</li></ul>                                                                                                      |
| <b>Состояние здоровья</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта</li><li>- тяжелое основное заболевание</li><li>- иммунная недостаточность</li></ul> |
| <b>Госпитальные</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- длительность госпитализации</li><li>- хирургические вмешательства</li><li>- вмешательства на желудочно-кишечном тракте</li></ul>             |

# Какие же антибиотики могут вызвать?

*Частота возникновения ААД при использовании антибиотикотерапии:*

1. у 20–30% больных, принимавших клиндамицин;
2. у 10–25% пациентов, получавших комбинированное лечение амоксициллином и клавулановой кислотой;
3. у 5–10% пациентов, принимавших ампициллин;
4. у 2–5% больных, лечившихся макролидами (эритромицин, кларитромицин) и тетрациклинами.



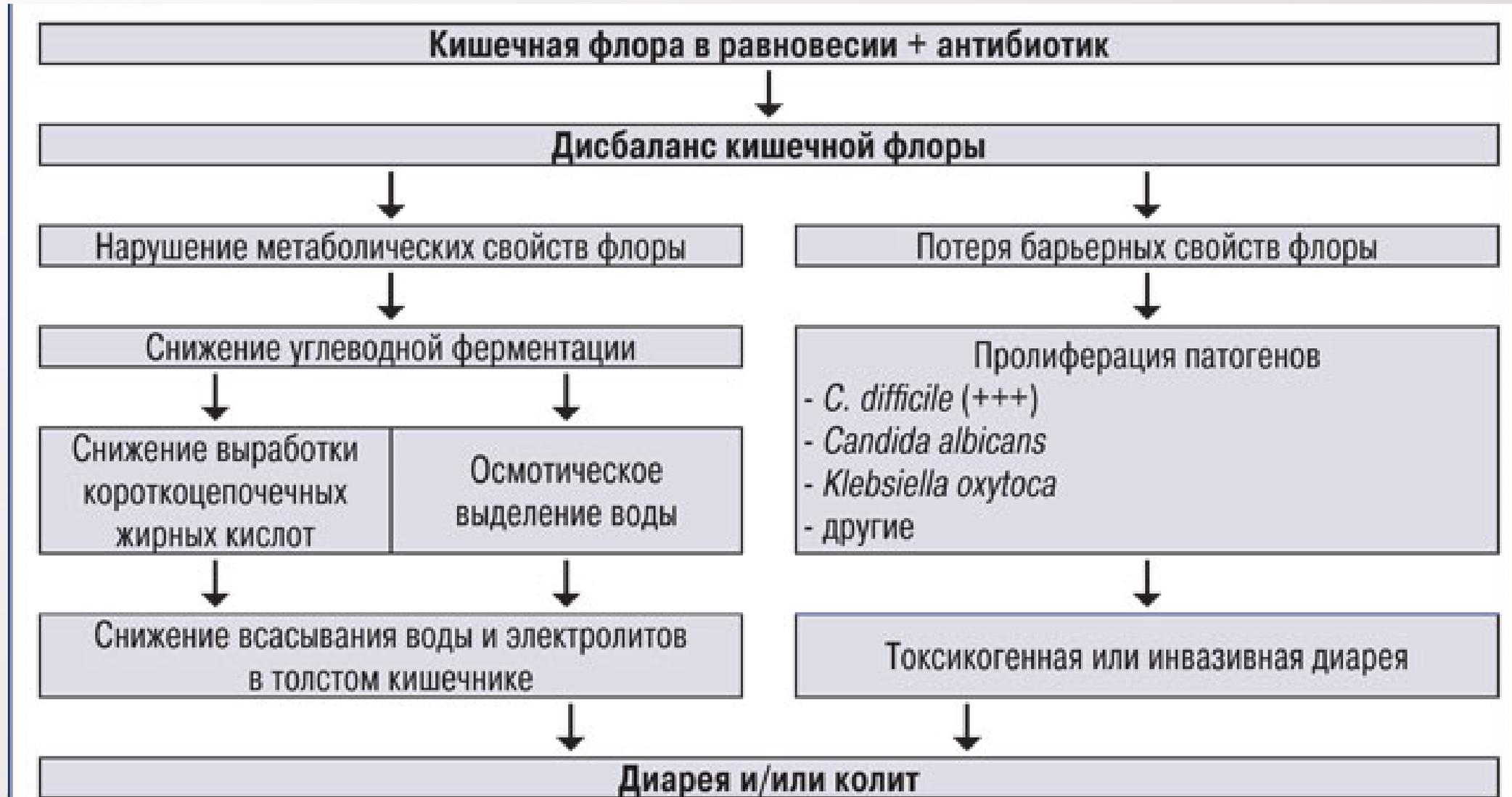
Антибиотикоассоциированная диарея является полиэтиологическим заболеванием, которое может быть вызвано рядом инфекционных и неинфекционных причин.

Принципиально важно выделять две формы ААД, которые значительно отличаются не только по механизму развития, но и по клиническим проявлениям, и по прогнозу:

1. *Идиопатическая ААД (ИААД)* - состояние, при котором не удастся выявить конкретного возбудителя, вызывающего диарею.
2. *Патоген-специфическая диарея* (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*).



# Механизм развития антибиотикоассоциированной диареи



# Антибиотики способны воздействовать на моторику желудочно-кишечного тракта

- Антибиотики, содержащие клавулановую кислоту, усиливают моторику кишечника – *гиперкинетическая диарея*.
- Макролиды (особенно эритромицин) стимулируют мотилиновые рецепторы кишки – *гиперкинетическая диарея*.
- Цефтриаксон и цефоперазон приводят к билиарной недостаточности, мальдигестии и усиливают кишечную перистальтику- *гиперосмолярная диарея*.
- Тетрациклины – могут оказывать токсическое действие на слизистую оболочку ЖКТ - *токсическая диарея*.

# Клинические формы ААД

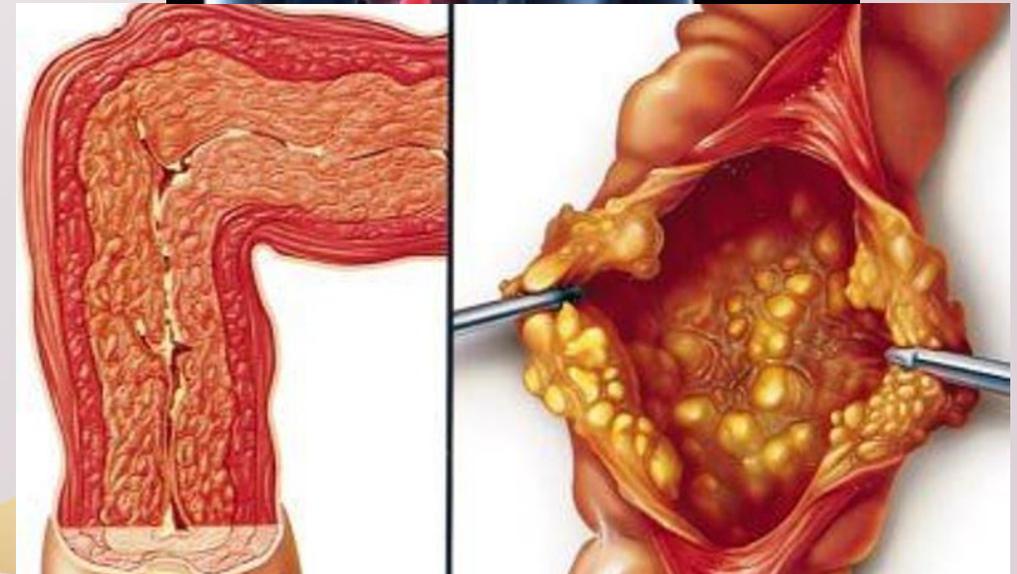
| Характеристика ААД        | Легкая форма ААД                                                                 | Среднетяжелая форма ААД                                                                                                                                                     | Тяжелая форма 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                                                                                                                                                                                                |

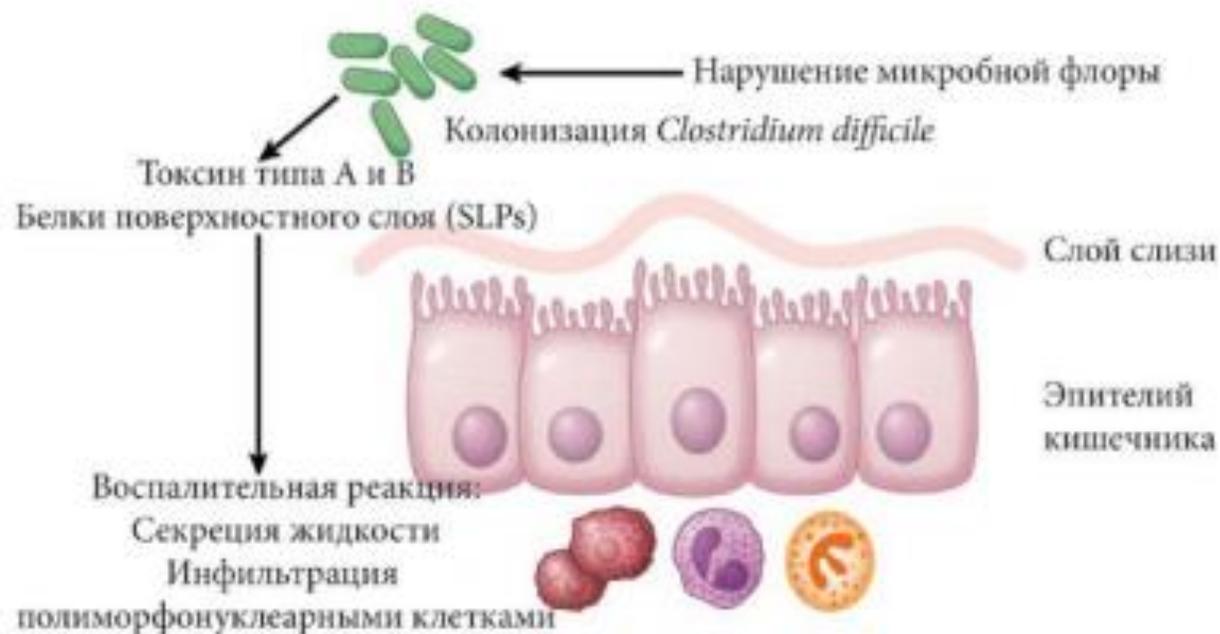
# Диарея, обусловленная микроорганизмом *Clostridium difficile*

Псевдомембранозный Колит— это вариант ААД, ассоциированный с анаэробной бактерией *Clostridium difficile*, продуцирующая 4 токсина.

Описаны *три фактора патогенности* данного микроорганизма:

- 1. токсин А (энтеротоксин), стимулирует воспаление и секрецию жидкости в просвет кишечника;
- 2. токсин В (цитотоксин) - оказывает повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки.
- 3. белок, угнетающий перистальтику кишечника.





**Защитные факторы:**  
Микробиом,  
TLR5 агонист слизистого слоя  
TLR4, NOD  
CX3CR1 и CX3CL1  
Анти-токсин А, -токсин В  
и -SLP антитела

**Вредные факторы:**  
Нейтрофилы, тучные клетки  
IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$   
IL-8, CCR-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-2, RANTES  
Инфламмосома  
Субстанция P, Нейротензин, кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП)  
Лептин

## Патогенное воздействие токсина *C. difficile*



Рост патогенных клостридий

Выделение микробных цитокинов

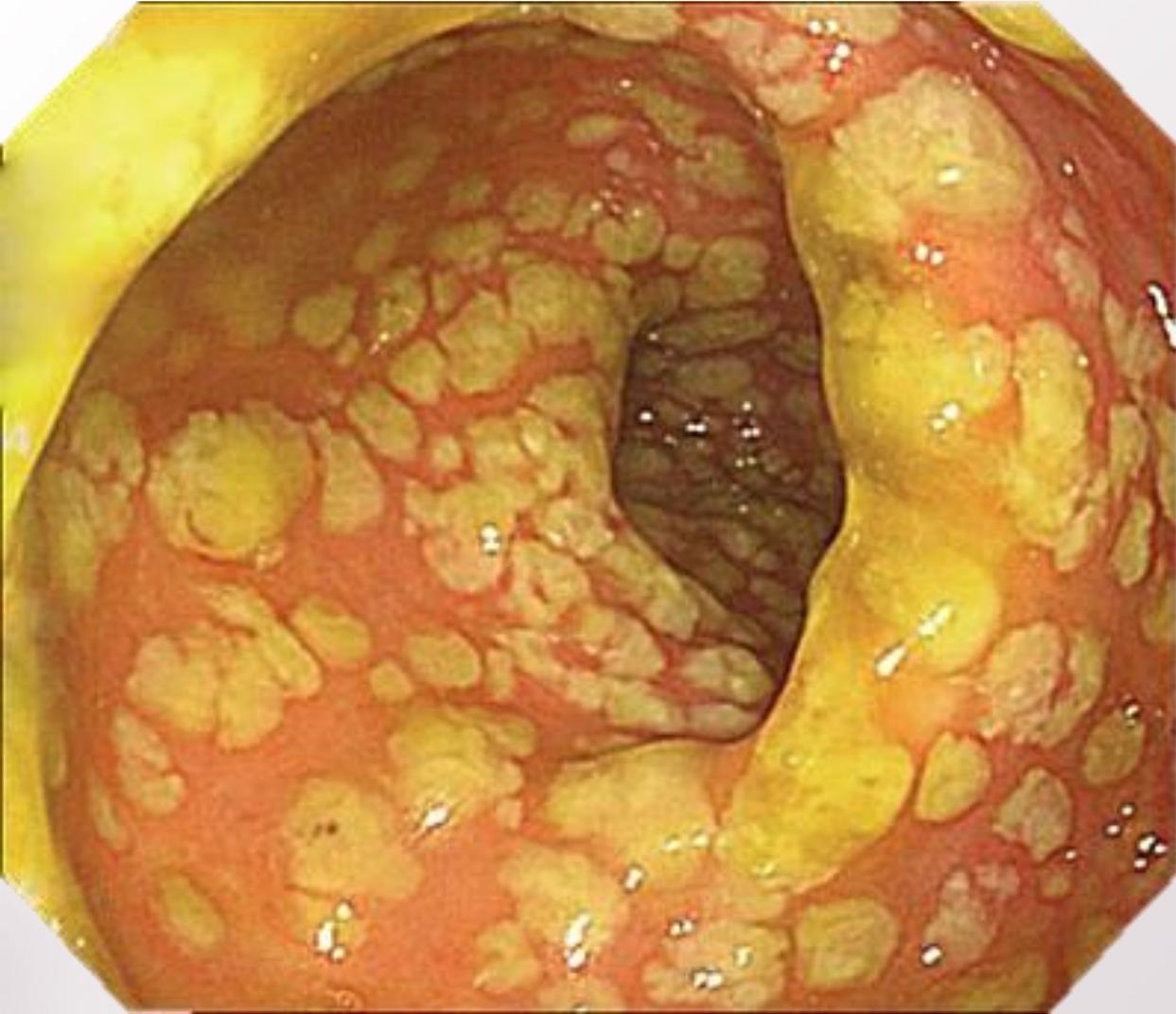
Повреждение эпителия толстой  
кишки

Антибиотикоассоциированный  
колит

Патогенное воздействие токсина вызывает **альтерацию сосудов**, сопровождающуюся развитием **кровоизлияний, воспаления и некроза**.

# Клиническая картина ПМК

- При ПМК пациентов беспокоит **сильная схваткообразная боль в животе**, частота стула до 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз ( $\geq 15 \times 10^9 / \text{л}$ ) и лихорадка (до 40°C).
- Вследствие экссудации белка через пораженную слизистую оболочку развивается **гипоальбуминемия, возникают отеки и дегидратация**. При микроскопии кала обнаруживается высокое содержание лейкоцитов.
- При эндоскопическом исследовании на слизистой оболочке толстой кишки выявляют **желтоватые бляшки** диаметром до 15 мм, выступающие в просвет кишки и состоящие из слизи, фибрина и клеточных элементов.
- При прогрессировании заболевания возможно **развитие осложнений** в виде перфорации толстой кишки, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока и гипокалиемии.
- **Летальность** бывает достаточно высокой (10–35%).



# Диагностика

Для постановки диагноза ПМК необходимо сочетание 3 факторов:

- 1) связь диареи с приемом антибиотиков;
- 2) соответствующая клиническая картина с тяжелым диарейным синдромом, лихорадкой;
- 3) доказательство этиологической роли *C. difficile*.

Важнейшим методом верификации ПМК является обнаружение токсинов А и В в кале.

*«Золотым стандартом»* считается иммуноферментный анализ.

*Клинический анализ крови* позволяет обнаружить:

- нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ,
- иногда – гипохромную анемию.

Такие методы, как КТ, МРТ, УЗИ имеют второстепенное значение и позволяют лишь можно выявить утолщение стенки толстой кишки и выпот в брюшной полости.

# Эндоскопические методы

Патологические изменения локализуются преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, и для их выявления достаточно провести сигмоскопию, однако у одной трети больных патологические изменения локализуются только в проксимальной части толстой кишки; в этом случае требуется проведение колоноскопии. При этом обнаруживают характерные *фибринозные бляшки желтовато-белого цвета диаметром от 2 мм до 2 см и более*, покрывающие язвы слизистой кишечника. Эти бляшки (псевдомембраны) являются специфическим признаком ПМК и служат дифференциально-диагностическим отличием от болезни Крона и НЯК.

- При микроскопическом исследовании псевдомембран определяются некротизированный эпителий, клеточный инфильтрат и слизь.



## Сравнительная характеристика идиопатической антибиотикоассоциированной диареи и диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*

| Характеристика                                         | Диарея, связанная с инфекцией <i>C. difficile</i>                | Идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея                     |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Наиболее частые «виновные» антибиотики                 | Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин                           | Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон                       |
| Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика | Слабая                                                           | Сильная                                                              |
| Отмена препарата                                       | Диарея часто персистирует                                        | Обычно ведет к разрешению диареи                                     |
| Лейкоциты в кале                                       | Выявляются у 50–80% больных                                      | Не выявляются                                                        |
| Колоноскопия                                           | Признаки колита у 50%                                            | Патологии нет                                                        |
| Компьютерная томография                                | Признаки колита у 50%                                            | Патологии нет                                                        |
| Осложнения                                             | Токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация            | Крайне редко                                                         |
| Эпидемиология                                          | Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство | Спорадические случаи                                                 |
| Лечение                                                | Ванкомицин или метронидазол, пробиотики и пребиотики             | Отмена антибиотиков, антидиарейные средства, пробиотики и пребиотики |

# Лечение ИААД

- В большинстве случаев диарея *купируется самостоятельно после отмены «виновного» препарата*. Чаще этой меры бывает достаточно, так как симптоматика проходит на 4-5 день отмены антибиотика.

Поэтому основные врачебные мероприятия направлены не столько на лечение, сколько на профилактику диареи у пациентов групп риска. Однако в некоторых случаях требуется дополнительная медикаментозная терапия. По показаниям назначают противодиарейные препараты, адсорбенты, средства, направленные на коррекцию дегидратации.

- При гиперкинетическом и гиперосмолярном типе допустимо применение таких противодиарейных препаратов, как лоперапид.
- Если ведущим механизмом диареи является изменения микрофлоры, целесообразно применение таких групп препаратов, как пре- и пробиотики.

# Основными принципами ведения пациентов с ПМК являются:

- изоляция больного
  - отмена «виновного» антибиотика
  - антибактериальная терапия
  - энтеросорбция токсинов и бактериальных тел
  - восстановление водно–электролитного баланса
  - восстановление нормального биоценоза кишечника
  - профилактика рецидивов заболевания.
1. Учитывая высокую резистентность *C. difficile* к антибактериальным препаратам, выбор антибиотиков не велик. Основными препаратами для лечения ПМК являются:
- *Метронидазол* (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней)
  - *Ванкомицин* практически не всасывается в кишечнике, что позволяет создать его высокую концентрацию при пероральном приеме ( по 125–500 мг 4 раза в сутки в течение 7–10 дней).



Важно помнить, что назначение антидиарейных средств и спазмолитиков строго противопоказано из–за опасности развития грозного осложнения – токсической мегаколон.

- Препаратами резерва являюмя тейкопланин, *бацитрацин* и рифаксимин (нормикс). Рифаксимин в лечении ПМК столь же эффективен, как и ванкомицин, однако его стараются назначать при легком и среднетяжелом течении.

Эффективность этиотропной терапии приведенными средствами достигает 90-97%. Симптомы болезни обычно исчезают в течение 2-5 дней и не позднее 10-12 дней. В большинстве случаев через 72 ч адекватного лечения ПМК наступает улучшение.

- Одновременно с антибиотиками применяют пробиотики (бифиформ, линекс, флайс, энтерол, бактисубтил, хилак-форте), которые значительно уменьшают частоту рецидивов ПМК.
- При гипопротеинемии для восполнения дефицита белка вводят в/в растворы альбумина, аминокислот.

Спасибо за внимание!