

Е. В. Капуза, К. Ю. Будчанин
ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ
ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е. И. Адаменко
Кафедра кардиологии и внутренних болезней,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье представлены результаты ретроспективного анализа 26 историй болезней пациентов, перенесших псевдомембранозный колит, с оценкой влияния на заболеваемость бесконтрольного приема антибактериальных средств, а также с анализом клинической симптоматики, основных методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: *C. difficile, псевдомембранозный колит, антибиотики.*

Resume. This article presents the results of a retrospective analysis of 26 patient history with pseudomembranous colitis with the analysis of the effect the incidence of uncontrolled use of antibiotics on the development of colitis, the analysis of clinical symptoms of pseudomembranous colitis, the main methods of diagnosis and treatment.

Keywords: *C. difficile, pseudomembranous colitis, antibiotics.*

Актуальность. Антибиотики (АБ) вошли в клиническую практику с 1928 г., когда Александр Флеминг открыл эффект подавления бактерий плесневыми грибами рода *Penicillium notatum* и к 1945 г. было налажено промышленное производство пенициллина, за что, вместе с Г. Флори и Э. Б. Чейном, А.Флеминг получил Нобелевскую премию [3]. К настоящему времени количество промышленно производимых АБ увеличилось на несколько порядков. Современная терапия большинства инфекционных заболеваний не обходится без назначения антибактериальных лекарственных средств. Однако, вместе с несомненной пользой от применения АБ мы все чаще сталкиваемся с развившимися побочными эффектами, среди которых часто встречается диарея. Широкое и неконтролируемое применение АБ привело к тому, что диареи, ассоциированные с их приемом, представляют одну из актуальных проблем современной медицины [3]. Псевдомембранозный колит (ПМК) составляет до 40% всех случаев антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) и развивается вследствие нарушения кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium difficile* [3].

Цель: Оценить влияние и спектр АБ на частоту развития ПМК.

Задачи:

1. Проанализировать клиническую симптоматику у пациентов с ПМК.
2. Выяснить, у какого количества пациентов при развитии ПМК присутствует связь с приемом АБ.
3. Проанализировать спектр АБ, вызывающих ПМК.
4. Проанализировать структуру пациентов с ПМК по полу и возрасту.
5. Проанализировать спектр лекарственных средств, применяющихся при лечении ПМК, оценить соответствие его международным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. Исследование проведено на основании ретроспективного анализа 26 историй болезни пациентов с ПМК, находившихся на лечении в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Минска за

период с 2015 по 2017 гг. Средний возраст пациентов с ПМК составил $44,9 \pm 23,4$ года, из них мужчин было 23,1% (n=6), женщин - 76,9% (n=20). Средний возраст мужчин - $31,4 \pm 23$ года, женщин - $47,4 \pm 24,3$ года. Диагностика ПМК осуществлялась на основании анализа клинических данных, выявления токсинов *S. difficile* методами иммунологической детекции, анализа результатов лабораторно-инструментальных методов обследования.

Результаты и их обсуждение. ААД диагностируется при появлении неоформленного стула (5 – 7 тип по Бристольской шкале форм стула) в сочетании с учащенной дефекацией (по оценке самого пациента) в течение двух или более последовательных дней на фоне или в течение 8 нед. после окончания приема АБ [4]. Нередко встречается диарея с примесью слизи или крови. В данном исследовании наличие диареи отмечали 88,5% пациентов, из них у 50% наблюдалась диарея без примеси слизи и крови, у 27% - с примесью слизи, и у 11,5% - с примесью крови. У 11,5% обследованных диарея отсутствовала (рисунок 1).

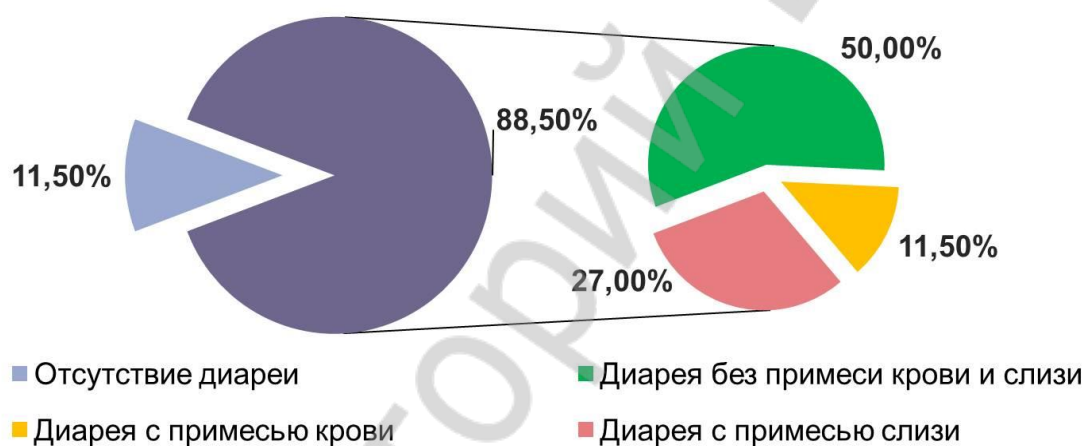


Рисунок 1 – Характеристика диареи у пациентов с ПМК.

Другими характерными симптомами ПМК являются лихорадка, дегидратация и абдоминальная боль. Лихорадка присутствовала у 80,8% обследованных пациентов, у 65,3% и 61,5% - дегидратация и абдоминальная боль соответственно. В единичных случаях пациенты жаловались на тошноту, рвоту и общую слабость.

При появлении диареи, характерной для ААД, положительный результат тестирования на токсигенный штамм *S. difficile* или выявление токсинов подтверждают диагноз *S. difficile*-ассоциированной инфекции [2]. *S. difficile* продуцирует два больших экзотоксина А и В, которые ответственны за развитие воспаления и повреждение слизистой оболочки толстой кишки. Ранее считалось, что токсин А – наиболее серьезный энтеротоксин, однако впоследствии оказалось, что у пациентов с ПМК выявляется и токсин В без токсина А (А-негативный, но В-позитивный штамм) [5]. Токсины экспрессируются при различных стимулах внешней среды, в том числе при воздействии АБ, которые могут быть специфическими индукторами образования токсинов [5]. Эффекты токсинов:

повреждение эпителия толстой кишки, секреция жидкости в кишечнике, нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки кишки.

В данном исследовании диагностика ПМК осуществлялась на основании данных иммунологической детекции токсинов *C. difficile* методом иммунохроматографического анализа (ИХА), при этом анализ на токсины проводился у 73,1% пациентов, из них оба токсина обнаружены у 30,8%, только токсин А выявлен у 23,1%, только токсин В – у 7,7% пациентов, токсины не обнаружены у 11,5%, у 26,9% обследованных анализ на токсины не проводился (рисунок 2).

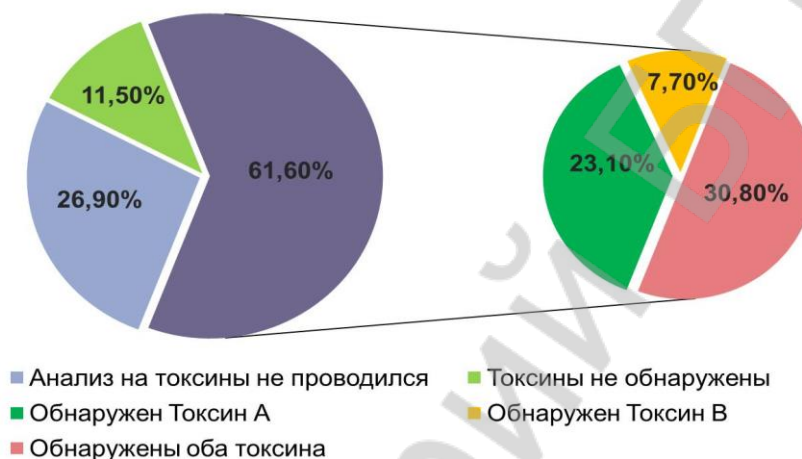


Рисунок 2 – Результаты иммунологической детекции токсинов *C. difficile* методом ИХА

Связь развития ПМК с приемом АБ обнаружена у 24 пациентов (92,3%). Наиболее часто причиной развития ПМК был приём амоксиклава - у 7 пациентов (29,2%), реже цефтриаксона – у 5 пациентов (20,8%), левофлоксацина – у 4 пациентов (16,7%), метронидазола – у 4 пациентов (16,7%), азитромицина – у 2 пациентов (8,3%), цефуроксима – у 2 пациентов (8,3%). В единичных случаях – приём других АБ: фуразолидон, левомицетин, цефазолин, ципрофлоксацин, меропенем, офлоксацин, цефотаксим, спирамицин, амикацин.

Был проведен анализ возраста пациентов с ПМК в зависимости от пола. Средний возраст всех пациентов составил $44,9 \pm 23,4$ года, при этом средний возраст мужчин - $31,4 \pm 23$ года, женщин - $47,4 \pm 24,3$ года, однако, нужно отметить, что в нашем исследовании у женщин диагностировался ПМК в три раза чаще, чем у мужчин.

Международные протоколы лечения ПМК рекомендуют прекратить использование АБ широкого спектра действия, с заменой на АБ в соответствии с результатами исследования чувствительности [1-5]. С целью лечения ПМК согласно рекомендациям применяются в основном два принципиальных лекарственных средства: метронидазол и ванкомицин, при этом терапией первой линии является метронидазол внутрь, ванкомицин же резервируется для тяжелых форм заболевания либо назначается при неэффективности или наличии противопоказаний для лечения метронидазолом. Для профилактики рецидивов клостридиальной инфекции показаны препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus* [1, 4]. В нашем исследовании лечение соответствовало международным рекомендациям:

53,9% обследованных пациентов получали метронидазол, 27% - ванкомицин, в 7,7% случаев применялось сочетание этих АБ. В единичных случаях данные АБ сочетались с тейкопланином, либо лечение проходило без применения АБ. Профилактика рецидивов пробиотиками энтеролом (*Saccharomyces boulardii*) и биофлором (*E. coli*) проводилась у 30,8% и 27% пациентов соответственно.

Выводы:

1. В результате проведенного исследования выявлено, что ПМК на фоне приема АБ развился у 92,3% пациентов, при этом чаще диагностировался у женщин.

2. ПМК развивался на фоне приема различных АБ, однако у 46% госпитализированных пациентов колит развился на фоне приема амоксиклава и цефтриаксона.

3. Наиболее частыми симптомами были: диарея – у 88,5%, лихорадка – у 80,8%, дегидратация и боли в области живота – у 65,3% и 61,5% пациентов соответственно.

4. Для лечения ПМК в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» применяются метронидазол, ванкомицин, тейкопланин, пробиотики: энтерол и биофлор, что соответствует международным клиническим рекомендациям.

E. V. Kapuza, K. U. Budchanin

INFLUENCE OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS

Tutors: associate professor A. I. Adamenka

Department of Cardiology and General Medicine,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Адаменко Е.И. Диагностика, лечение и профилактика *Clostridium difficile*-ассоциированных заболеваний: новые рекомендации европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (2014) / Е. И. Адаменко, Н. Н. Силивончик // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. - № 2 – С. 17 – 20.

2. *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция [Электронный ресурс] / И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич, Н. В. Соловей, Н. Н. Левшина и др. – Электронные текстовые данные. – Минск, 2016. – Режим доступа: <http://www.medvestnik.by>, свободный.

3. Успенский, Ю. П. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых // Архивъ внутренней медицины. – 2013. - №2 – С. 46 - 47.

4. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections / Surawicz C. M., Brandt L. J., Binion D. J. et al. // *Am. J. Gastroentero.* – 2013. – Vol. 108, № 4. – P. 478 – 498.

5. Yamakawa, K. et al. Enhancement of *Clostridium difficile* Toxin Production in Biotin-Limited Conditions // *J. Med. Microbiol.* – 1996. – Vol. 44, № 2. – P. 111 – 114.