

личная [4]. Диарея при терапии антибиотиками имеет инфекционную и неинфекционную природу.

Неинфекционная (идиопатическая) ААД обуславливает до 75–80% всех случаев ААС. Патогенетические механизмы развития идиопатической ААД: усиление моторики кишечника, мотилюноподобное действие собственнo антибактериальным препаратом – гиперкинетическая диарея; неполное всасывание антибиотиков из просвета кишечника – осмотическая диарея; воздействие на кишечный кровоток; токсическое воздействие на структуру кишечного эпителия; нарушение состава кишечной микрофлоры, в результате которого развивается чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки и стимулирующих секрецию хлоридов и воды – секреторная диарея [7].

На долю инфекционной ААД приходится 20–25% всех случаев. Этиологическим фактором в ее развитии рассматриваются *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida*, которые способны колонизировать кишечник на фоне угнетения нормальной микрофлоры. Наиболее тяжелое острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное микроорганизмом *Clostridium difficile* и, как правило, связанное с применением антибиотиков, называется псевдомембранозный колит (далее – ПМК) [1, 3].

Предлагаем собственные клинические наблюдения ААС у пациентов, ранее получавших антибактериальную терапию (далее – АБТ) для лечения пневмонии и тонзиллита в январе – феврале 2014 года с курсами терапии от 7 до 14 суток, и затем находившимися в марте 2014 года на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении (далее – ГЭО) 432 ГВКМЦ и госпитальном отделении медицинской роты с диарейным синдромом. Обсудим мероприятия по предупреждению развития ААД и ее лечения.

Наблюдение первое. Пациент Т., 19-летний мужчина, находился на лечении в ГЭО с диспепсическими и кишечными жалобами на неоформленный стул 4–5 раз в сутки без патологических примесей в кале, иногда нарушения стула сопровождались болевым абдоминальным синдромом со вздутием живота и с усилением двигательной активности кишечника. Лихорадки не было. Ночной сон спокойный. Масса тела не снижалась. Вышеописанное состояние у пациента появилось на третьи сутки АБТ, проводимой в связи с внебольничной правосторонней нижнедолевой пневмонией, около одного месяца назад. По окончании курса лечения пневмонии состояние пациента улучшилось, заболевание клинически, лабораторно и рентгенологически разрешилось, но диарейный синдром сохранился. Пациенту были выполнены лабораторные методы исследования: биохимический анализ крови (далее – БАК), общий анализ крови и мочи (далее – ОАК и ОАМ), копрограмма: все исследования в пределах нормы. Бактериологическое исследование кала: патогенная микрофлора не обнаружена. Проведены инструментальные методы исследования: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром залуковичного пространства и выполнением биопсии слизистой оболочки, колоноскопия с биопсией:

все исследования без патологии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (далее – УЗИ ОБП), заключение: дистопия правой почки.

Комментарии. С учетом характера жалоб пациента, анамнеза заболевания (прием антибиотиков), результатов лабораторных, бактериологических и инструментальных методов исследования (отсутствие патологии), наиболее вероятно возникновение диарейного синдрома произошло под влиянием АБТ и данное состояние можно интерпретировать, как неинфекционная антибиотик-ассоциированная диарея.

Наблюдение второе. Пациент Д., 18-летний мужчина, находился на стационарном лечении в ГЭО с кишечными жалобами: неоформленный стул 3–4 раза в сутки без патологических примесей в кале, иногда нарушения стула сопровождались вздутием живота и усилением двигательной активности кишечника. Лихорадки не было. Ночной сон спокойный. Масса тела не снижалась. Вышеописанное состояние у пациента появилось после курса АБТ, проводимой в связи с острым фолликулярным тонзиллитом, около трех недель назад. По окончании лечения тонзиллита состояние пациента улучшилось, заболевание клинически и лабораторно разрешилось. Диарейный синдром возник после отмены АБТ на вторые сутки. Пациенту были выполнены лабораторные методы исследования: БАК, ОАК, ОАМ и копрограмма, все исследования в пределах нормы. Бактериологическое исследование кала: патогенная микрофлора не обнаружена. Проведена ЭГДС и ректороманоскопия, патологии не выявлено. УЗИ ОБП в пределах нормы.

Комментарии. С учетом характера жалоб пациента, анамнеза заболевания (прием антибиотиков), результатов лабораторных, бактериологических и инструментальных методов исследования (отсутствие патологических изменений), причиной возникновения диарейного синдрома послужила АБТ и данное состояние у пациента является неинфекционная ААД.

Наблюдение третье. Пациент Ю., 18-летний мужчина, находился на стационарном лечении в госпитальном отделении с кишечными жалобами на неоформленный стул 4–5 раз в сутки без патологических примесей в кале, иногда нарушения стула сопровождались вздутием живота и усилением двигательной активности кишечника. Лихорадки не было. Ночной сон спокойный. Масса тела не снижалась. Вышеописанное состояние у пациента появилось на пятые сутки АБТ, проводимой в связи с внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией, около одного месяца назад. По окончании курса терапии пневмонии состояние пациента улучшилось, заболевание клинически, лабораторно и рентгенологически разрешилось, но диарейный синдром сохранился. Пациенту были выполнены лабораторные методы исследования: БАК, ОАК, ОАМ и копрограмма, все исследования в пределах нормы. Бактериологическое исследование кала: патогенная микрофлора не обнаружена. Проведена ректороманоскопия, при эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не выявлены.

Комментарии. С учетом характера жалоб пациента, анамнеза заболевания (прием антибиотиков), результатов лабораторных, бактериологических и инструментальных методов исследования (отсутствие патологических изменений), наиболее вероятно, возникновение диарейного синдрома произошло под влиянием АБТ и можно интерпретировать как неинфекционная ААД.

Обсуждение. Всю совокупность причин диареи, развивающейся во время или после применения антибиотиков, можно представить в виде трех групп:

1. Аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты;
2. Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
3. Избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры.

В качестве возможных мер профилактики и лечения ААС, можно назвать следующие:

- рациональная АБТ;
- соблюдение правил гигиены для предупреждения экзогенной трансмиссии бактерий или спор;
- одновременное применение пробиотиков с основным курсом АБТ;
- терапию пробиотиками при ААД и ПМК нужно начинать как можно раньше, не дожидаясь подтверждения диагноза;
- отмена антибиотика.

Стандартная терапия дисбиоза нацелена на устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, восстановление нормальной микрофлоры, улучшение кишечного пищеварения и всасывания, восстановление моторики кишечника и повышение иммунореактивности организма [4].

Восстановление микробной экологии кишки в случае терапии неинфекционной и инфекционной ААД может осуществляться следующими группами препаратов [2, 8]:

– пробиотики – препараты микроорганизмов или непатогенных грибов (некоторые штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Basillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*), проходящих транзитом по желудочно-кишечному тракту и ликвидирующих метаболические ниши для энтеропатогенных микроорганизмов, создающие благоприятные условия для восстановления резидентной микрофлоры. Применяемые препараты: бактисубтил, бифидумбактерин, бификол, бифиформ, лактобактерин, лацидофил-*WV*, линекс, хилак, энтерожермина, энтерол. Доказано, что пробиотические микроорганизмы проявляют свою активность на трех уровнях организма: микроб – микроб; микроб – эпителий пищеварительного тракта; микроб – иммунная система [1, 6];

– перспективным методом лечения является, применение локальной доставки пробиотиков в кишечник, т. к. количество микробов, обеспечивающих лечебный эффект, на несколько порядков превышает дозы обычных бактериальных препаратов. Это выполнимо с помощью клизм на основе солевых растворов, через назоудоденальный зонд или колоноскоп. Последний вариант наиболее приемлем, т. к. пробиотики вводятся непосредственно в проксимальный отдел ободочной кишки [3];

– антибактериальные препараты применяют по показаниям для подавления роста патогенной микрофлоры в тонкой кишке. Назначают антибиотики из группы β-лактамов, фторхинолонов, тетрациклинов и метронидазол. Препараты принимают внутрь в стандартных дозах в течение 7–10 дней. В случае появления в кале или кишечном содержимом грибов рода *Candida*, показано применение микостатиков (флуконазол);

– для симптоматического лечения диареи целесообразно применять: антидиарейное средство лоперамид; ветрогонное средство симетикон (эспумизан, метеоспазмил, дисфлатил); энтеросорбенты (смекта, полифепан, карболен).

Рекомендации по лечению ПМК: назначение этиотропной терапии, направленной на борьбу с *Cl.difficile* в кишечнике; сорбция и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов; дезинтоксикационная терапия, устранение дегидратации и нарушений водно-электролитного баланса; коррекция микробиоценоза кишечника [2, 5].

Представленные клинические случаи подтверждают актуальность проблемы развития побочных эффектов на фоне АБТ в виде ААД и необходимость профилактики и лечения данных состояний практикующими врачами.

Таким образом, антибиотик-ассоциированные диареи – одна из современных проблем человеческой популяции. Значимым фактором для их профилактики является постоянное информирование врачей различных медицинских специальностей, уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного назначения антибиотиков, превентивное назначение пробиотиков.

Литература

1. Захарова, И. Н., Мазанкова Л. Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение / Уч. пособие для врачей. Захарова И. Н., Мазанкова Л. Н. – М., 2011. – 48 с.
2. Силивончик, Н. Н., Воронко Е. А., Карпов И. А. Основы антибактериальной терапии в общей врачебной практике / Под ред. Н. Н. Силивончик. – Минск, 2010. – 48 с.
3. Скворцов, В. В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея, диагностика и лечение // Лечащий Врач. – 2008. – № 2.-С. 26–28.
4. Успенский, Ю. П., Фоминых Ю. А. Антибиотик-ассоциированная диарея новая проблема цивилизации // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 51–56.
5. Bergogne-Berezin, E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int J Antimicrob Agents 2000; 16 (4): 521–6.
6. Clausen, M. R., Bonnen, H., Tvede, M., Mortensen, P. B. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. Gastroenterology 1991; 101 (6): 1497–504.
7. D'Argenio, G., Mazzacca, G. Short-chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer. AdvExp Med Biol 1999; 472: 1 49–58.
8. McFarland, L. M. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. Anaerobe 2009; 15 (6): 274–80.

Поступила 26.03.2014 г.