

## Антибиотикассоциированная диарея

**Пиминов Александр Фомич** — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, Харьков  
**Кузнецова Валентина Михайловна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, Харьков  
**Супрун Элина Владиславовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, Харьков

Синдром диареи отмечается при различных патологических состояниях и заболеваниях, в основе которых лежит множество этиопатогенетических механизмов.

В настоящее время, при сверхактивном использовании в лечении антибактериальных средств, одной из важнейших проблем современной медицины является развитие антибиотикассоциированной диареи (ААД).

Под ААД следует подразумевать появление не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней на фоне антибиотикотерапии. Степень тяжести ААД колеблется от субклинического, доброкачественного течения до тяжелого, проявляющегося в виде псевдомембранозного колита (ПМК). По данным разных авторов, ААД преимущественно развивается у:

- принимающих антибиотики лиц пожилого возраста (особенно у женщин), детей,
- больных с сопутствующей патологией (болезни органов пищеварения, почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования, врожденный или приобретенный иммунодефицит и др.).

Признаки ААД (ослабленный стул) появляются как во время лечения антибиотиками, так и вплоть до 4-недельного срока после их отмены. Частота развития ААД в зависимости от применения того или иного провоцирующего ее развитие антибактериального средства представлена в табл. 1

**Таблица 1** Частота регистрации случаев ААД

Название антибиотика	Регистрация случаев, %
Линкомицин, клиндамицин	20–30
Амоксициллин + клавулановая кислота	10–25
Цеффиксим	15–20
Ампициллин	5–10
Цефтриаксон, цефоперазон	2–5
Макролиды (эритромицин, кларитромицин) + тетрациклины	2–5
Фторхинолоны	1–2
Триметоприм	

По механизму развития, клиническим признакам и тяжести процесса можно выделить две основные формы ААД:

- 1) идиопатическая, 2) ПМК, обусловленный *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*).

### ПАТОГЕНЕЗ ААД

**Патогенез идиопатической ААД** 1) Гиперкинетическая диарея развивается при применении антибиотиков, содержащих клавулановую кислоту (способствует усилению перистальтики), а также

макролидов (раздражают мотилиновые рецепторы, что, в свою очередь, приводит к сокращению антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки).2) Гиперосмолярная диарея развивается в результате неполного всасывания цефалоспоринов, что способствует развитию синдрома мальабсорбции.3) Токсическая диарея возникает в ответ на прямое токсическое действие тетрациклинов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.4) Секреторная диарея развивается в результате усиления секреции в толстом кишечнике вследствие нарушения деконъюгации желчных кислот за счет повышенного выделения хлоридов и воды.5) Дисбиотические процессы, которые возникают вследствие приема антибиотиков, ведущие к изменению количественного и качественного состава нормальной кишечной микрофлоры. **Патогенез и клиника ПМК**

ПМК — более тяжелая форма ААД, ассоциированная с анаэробной грамположительной спорообразующей бактерией *Cl. difficile*, то есть «трудной». Возбудитель не погибает под воздействием антисептиков, содержащих спирт, и подвергается уничтожению хлоргексидином. Споры при низких значениях рН выживают, а вегетирующие формы *Cl. difficile* погибают при рН=1,0–3,5 желудочного сока.

Бессимптомное носительство *Cl. difficile* составляет около 3–5% среди взрослого населения, однако при антибиотикотерапии (пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин, макролиды) частота носительства увеличивается до 15–40%.

При приеме антибиотиков происходят угнетение нормальной микрофлоры кишечника и колонизация токсигенными клостридиями. *Cl. difficile* вырабатывает энтеротоксин А, который повреждает эпителиальные клетки кишечника и способствует развитию собственно диареи, и цитотоксины В, оказывающие системное альтеративное действие.

В большинстве случаев клостридийассоциированная диарея отмечается среди больных, находящихся в условиях стационара. Факторами риска развития данного вида диареи являются:

- пожилой возраст;
- госпитализация;
- пребывание в одной палате с больными ПМК;
- ПМК в анамнезе;
- применение цитостатиков;
- оперативные вмешательства, инвазивные процедуры;
- сопутствующая патология (заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, иммунодефицит и др.);
- и главное: применение антибиотиков.

Локализация воспалительного процесса ПМК ограничена толстым кишечником, но в некоторых случаях вовлекается и тонкая кишка с формированием псевдомембран, состоящих из слизи, нитей фибрина, погибших эпителиальных клеток и лейкоцитов, которые прочно спаяны со слизистой оболочкой кишечника.

**Клиническая симптоматика ПМК** появляется на 4–9-й день после начала приема антибактериального препарата. Начало развития заболевания характеризуется появлением признаков абдоминального дискомфорта, метеоризма, боли в животе с развитием обильной водянистой диареи от 5–7 раз в сутки при легкой степени до 10–15 раз при среднетяжелой степени и до 30 раз при тяжелой степени заболевания. Сопровождается лихорадкой до 38 °С при среднетяжелой и до 39–40 °С при тяжелой степени на фоне лейкоцитоза и общей интоксикации организма. При выраженной экссудации и значительной потере белка с калом развиваются гипоальбуминемия и отеки, иногда — реактивный полиартрит с вовлечением крупных суставов. Возможны серьезные осложнения ПМК в виде обезвоживания, кишечного кровотечения, перитонита, сепсиса. Редко выявляют молниеносные формы ПМК, напоминающие холеру, летальность при отсутствии лечения которых составляет 15–30%.

## ЛЕЧЕНИЕ ААД

### Лечение идиопатической формы ААД

Признаки идиопатической ААД исчезают после прекращения приема «виновного» антибиотика, поэтому основные мероприятия больше направлены не на терапию, а на профилактику диареи. Тем не менее в отдельных случаях необходимо медикаментозное вмешательство. Противодиарейные средства, сорбенты и средства, используемые в коррекции дегидратации, по показаниям зависят от формы идиопатической ААД.

При развитии дисбиотических процессов целесообразно применение пре- и пробиотиков.

### Лечение ААД, обусловленной *Cl. difficile*

Основные лечебные мероприятия включают:

- изоляцию больного;
- пищевой рацион с ограничением большого содержания углеводов;
- отмену «виновного» антибиотика;
- восстановление водно-электролитного баланса;
- энтеросорбцию токсических продуктов и бактериальных тел;
- восстановление нормального биоценоза кишечника;
- специфическую антибактериальную терапию;
- профилактику рецидивов.

## ВО ГЛАВЕ УГЛА — ГАРМОНИЯ БИОЦЕНОЗА

Важнейшим звеном сохранения гомеостаза организма является микрофлора желудочно-кишечного тракта, которая на нарушения равновесия реагирует количественными и качественными изменениями. К факторам, обеспечивающим постоянство микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, относятся слюна, желудочный сок, желчь, ферменты поджелудочной железы, мезентериальные лимфоузлы, кишечный сок, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника (их способность к регенерации).

Состав микрофлоры желудка, обитающей в основном в зоне привратника, представлен *H. pylori*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Candida spp.* и др., в норме не превышает  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл желудочного сока. Небольшое количество микроорганизмов находится в тонком кишечнике (не более  $10^4$  КОЕ на 1 мл содержимого) и подвздошной кишке ( $10^8$  КОЕ на 1 мл). В толстом кишечнике находится 90–98% облигатной микрофлоры (бифидолактобактерии, бактероиды и др.), 10–15% факультативной (стрептококки, энтерококки, кишечная палочка), транзиторная микрофлора составляет 0,01% (стафилококк, протей, клостридии, грибы), обязательно присутствуют условно-патогенные микроорганизмы (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Serratia* и др.).

При различных заболеваниях у многих пациентов возникают количественные и качественные изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, однако следует помнить, что они носят вторичный характер и их можно выделить как самостоятельные заболевания и синдромы, например:

- синдром избыточного бактериального роста;
- ААД;
- «диарея путешественников»;
- кандидоз кишечника;
- клостридийассоциированная диарея (в частности ПМК);
- дисахаридная недостаточность;
- эозинофильный энтероколит;
- стафилококковый энтерит и др.

Согласно современным представлениям, базирующимся на данных многих авторов, эффективность лечения и профилактики ААД зависит от своевременного назначения пробиотиков, в состав которых входят представители кишечной микрофлоры. С целью коррекции гомеостаза кишечной микрофлоры широкое применение получили пре- и пробиотики, эффективность лечения которыми оценивается в основном с клинической точки зрения.

**Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры.

Лечебное действие пробиотиков объясняется следующими эффектами:

- замещают функции собственной кишечной микрофлоры;
- создают неблагоприятные условия для размножения и жизнедеятельности патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов;
- принимают участие в синтезе витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Н (биотина), фолиевой кислоты, витаминов К и Е, аскорбиновой кислоты;
- вырабатывают ферменты, улучшающие пищеварение у детей грудного возраста;
- создают благоприятные условия для улучшения всасывания витамина D, кальция и железа;
- за счет лактобактерий и энтерококков участвуют в расщеплении белков, жиров и сложных углеводов (при лактозной недостаточности);
- за счет наличия бифидум-бактерий в толстом кишечнике облегчают расщепление невсосавшихся компонентов пищи (углеводы и белки);
- принимают участие в метаболизме желчных кислот и билирубина (образование стеркобилина, копростерина, способствуют реабсорбции желчных кислот).

Все пробиотики подразделяют на три группы:

- 1) лекарственные препараты;
- 2) продукты питания, которые содержат живые микроорганизмы;
- 3) диетические добавки к пище.

В состав пробиотиков входят сахаролитические микробы, обладающие антагонизмом в отношении условно-патогенной и патогенной микрофлоры, стимулирующие макрофагальную активность, снижающие секрецию медиаторов воспаления и проявляющие антиоксидантные свойства (некоторые виды пробиотиков, зарегистрированных в Украине в качестве лекарственных средств, представлены в [табл. 2.](#))

**Таблица 2** Некоторые виды препаратов-пробиотиков

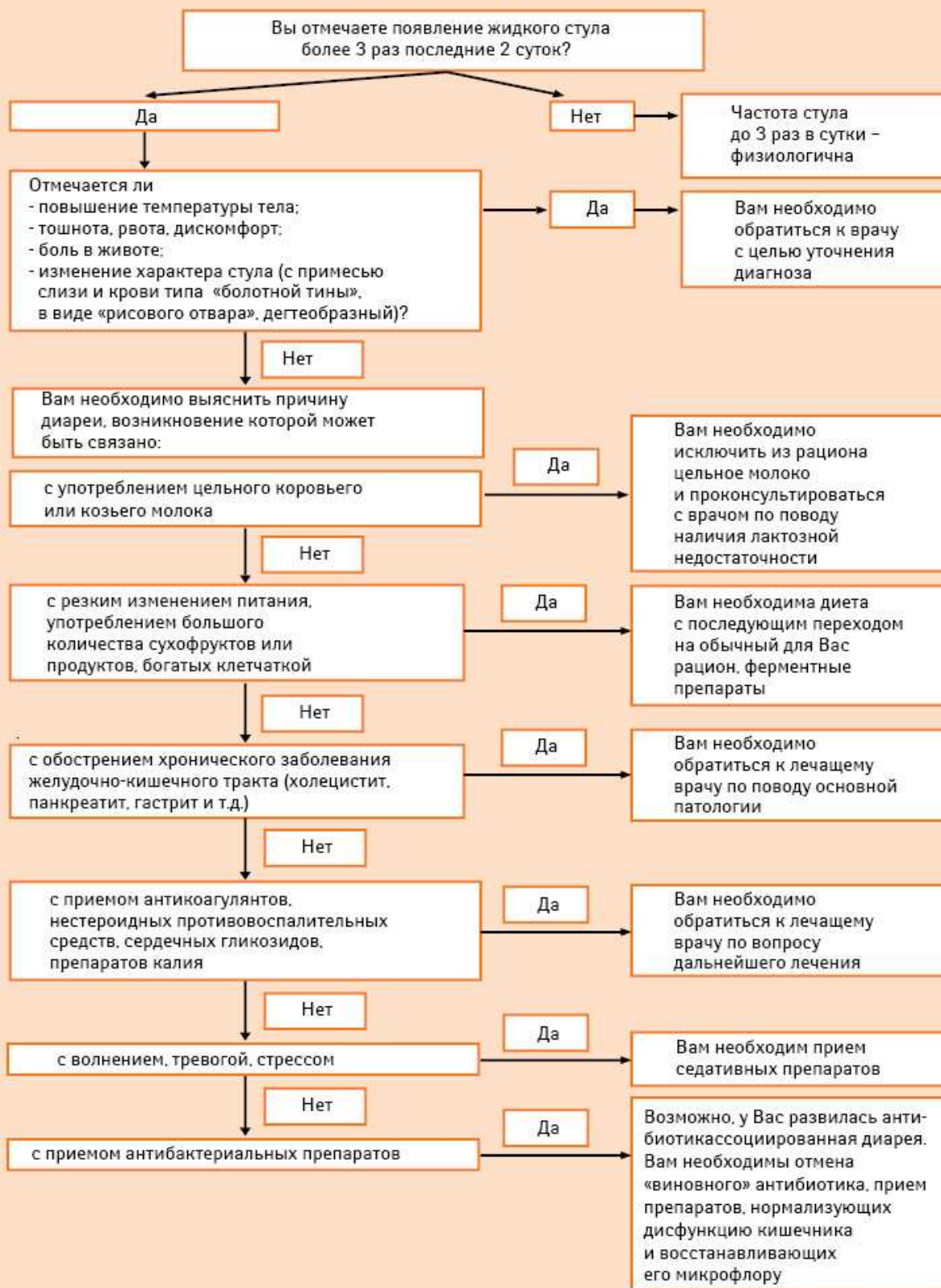
Виды	Препараты
Комбинированные пробиотики (в состав входят микроорганизмы разных видов и штаммов)	Линекс ( <i>B. infantis v. liberorum</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>Ent. faecium</i> ) Линекс форте ( <i>L. acidophilus</i> + <i>B. animalis subsp. lactis</i> ) Бифиформ ( <i>B. longum</i> , <i>Ent. faecium</i> ) Бифиформ Бэби ( <i>B. lactis</i> + <i>L. rhamnosus</i> + витамины В <sub>1</sub> и В <sub>2</sub> ) Бификол ( <i>B. bifidum</i> + <i>E. coli</i> )
Монокомпонентные пробиотики (содержат один вид микробов определенного штамма)	Бифидумбактерин ( <i>B. bifidum</i> ) Колибактерин-Биофарма ( <i>E. coli</i> ) Энтерожермина ( <i>B. Clausi</i> ) Лактобактерин сухой ( <i>L. plantarum</i> )
Пробиотики на основе бацилл	Энтерол ( <i>S. voulardii</i> ) Биоспорин-Биофарма (факультативные анаэробы с антагонизмом к <i>Candida</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Proteus</i> )
Метаболические пробиотики	Хилак, Хилак Форте (продукты жизнедеятельности микроорганизмов)

Механизм действия пробиотиков связан не только с заселением кишечника, но и конкуренцией с патогенной и условно-патогенной микрофлорой, способностью адгезии к слизистой оболочке и взаимодействию с эпителиоцитами, а также с наличием иммуномодулирующего эффекта. Считается, что все пробиотики:

- способствуют уменьшению синтеза противовоспалительных цитокинов;
- повышают резистентность эпителия слизистой оболочки кишечника, усиливая его барьерные функции и защиту;
- принимают участие в процессах образования свободных аминокислот, органических кислот, короткоцепочечных жирных кислот, биоактивных пептидов, бактериоцина;
- влияют на снижение уровня холестерина; участвуют в синтезе витаминов;
- нейтрализуют пищевые канцерогены;
- оказывают антидиабетический, антиаллергический, антиоксидантный эффекты.

При этом пробиотическими свойствами обладают только живые микроорганизмы, поэтому важным критерием при выборе препарата является выживаемость бактерий, зависящая от технологии изготовления, условий хранения лекарства и формы, в которой оно принимается (в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без защиты). Не меньшее значение имеет качественный состав микроорганизмов в пробиотиках: чем большее количество полезных штаммов содержит препарат, тем легче нащупать брешь в биоценозе кишечника и попасть в нужную цель.

## АЛГОРИТМ БЕСЕДЫ ПРОВИЗОРА С ПОСЕТИТЕЛЕМ АПТЕКИ



### РАЦИОНАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ: ЛИНЕКС

Кислотоустойчивыми защищенными свойствами обладают немногие пробиотики, в частности комбинированный **пробиотик Линекс**. В состав Линекса входит порошок *Lebenin*, содержащий комбинацию живых лиофилизированных молочнокислых бактерий — представителей естественной микрофлоры из разных отделов кишечника:

- *Bifidobacterium infantis v. liberorum*;
- *Lactobacillus acidophilus*;
- *Enterococcus faecium*.

Эти штаммы, обладающие устойчивостью к большинству антибактериальных средств и способные к дальнейшему размножению, заключены в капсулу, которая раскрывается в желудке. Вследствие

высокой кислотоустойчивости всех компонентов препарата Линекс способен оказывать пробиотическое действие на разных уровнях желудочно-кишечного тракта — в тонкой кишке (преобладают лактобактерии и молочнокислый стрептококк), в толстой кишке (преобладают бифидобактерии), поэтому препарат обеспечивает поступление необходимой микрофлоры в количественно и качественно сбалансированных отношениях.

Микроорганизмы, входящие в состав Линекса, обеспечивают при ААД выполнение функции собственной нормальной микрофлоры:

- на фоне эрадикационной антихеликобактерной терапии уменьшают проявления ААД; участвуют в синтезе витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Н (биотин), РР, фолиевой кислоты, витаминов К и Е, аскорбиновой кислоты;
- вследствие снижения рН содержимого кишечника создают благоприятные условия для всасывания железа, витамина D, кальция;
- участвуют в ферментативном расщеплении жиров, белков и углеводов, чем улучшают переваривание при лактозной недостаточности;
- в течение 3–5 дней приема препарата нормализуют характер синтеза.

Линекс выпускается в капсулах, содержащих 25 мг порошка *Lebenin*, который содержит не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ.

Грудным детям и детям в возрасте до 2 лет Линекс назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости. Если ребенок не в состоянии проглотить капсулу, рекомендуют содержимое капсулы смешать с небольшим количеством воды.

Детям в возрасте 2–12 лет рекомендуется принимать препарат по 1–2 капсулы 3 раза в сутки после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет повышают дозу до 2 капсул 3 раза в сутки после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Принимая Линекс, необходимо учитывать, что запивать препарат горячими напитками нельзя во избежание гибели живых микроорганизмов.

Широкое применение Линекса в клинической практике продемонстрировало высокую безопасность препарата, отсутствие побочных эффектов и тератогенного действия, что позволяет применять препарат в период беременности, кормления грудью, у маленьких детей, начиная с периода новорожденности, а также у лиц пожилого возраста.

Сообщений о передозировке препарата нет.

Противопоказания к применению Линекса — гиперчувствительность организма к компонентам препарата.

Важными преимуществами Линекса являются:

- устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам, которая сохраняется при повторной инокуляции штаммов в течение 30 поколений без переноса резистентности на другие микроорганизмы;
- эффективное пробиотическое действие на всех уровнях желудочно-кишечного тракта благодаря кислотоустойчивости;
- обеспечение трофики эпителия слизистой оболочки всех отделов кишечника и выраженного антагонизма в отношении условно-патогенной и патогенной микрофлоры;
- высокая безопасность препарата.

Следует отметить, что в «пробиотическом арсенале» компании «Сандоз» наряду с лекарственными средствами **Линекс** и **Линекс форте** находится диетическая добавка к пище **Линби**, содержащая живые лиофилизированные жизнеспособные молочнокислые бактерии рода *Bifidobacterium animalis*

*subsp. lactis*. Употребление данного продукта в качестве дополнительного источника пробиотических микроорганизмов способствует нормализации микрофлоры и функционированию кишечника и рекомендуется как взрослым, так и детям с периода новорожденности, особенно на фоне приема антибактериальных препаратов.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

ЛИНЕКС® (LINEX®). Р.с. № 507/11-300200000

от 21.07.2011 до 24.03.2015 гг. **Код АТС.** А07F А51. **Состав и форма выпуска:** капс. блистер, № 16; капс. фл., № 32. 1 капсула содержит не менее чем  $1,2 \cdot 10^7$  живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus* (*sp.L. gasseri*), *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*. **Показания:** при нарушении равновесия микрофлоры кишечника — дисбактериозе, который характеризуется такими признаками и симптомами: диарея, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, тошнота, рвота, срыгивание, боль в животе. **Побочные эффекты** отмечаются очень редко ( $\leq 1:10\ 000$ ). Возможны реакции

гиперчувствительности.ЛИНЕКС форте (LINEX forte). Р.с. № 834/11-300200000 от 21.02.2011 до 21.02.2016 гг. **Код АТС.** А07F А51. **Состав и форма выпуска:** капс. блистер, № 7, № 14, № 28; капс. фл., № 14, № 28. 1 капсула содержит не менее  $1 \cdot 10^9$  КОЕ *Lactobacillus acidophilus* (LA-5),  $1 \cdot 10^9$  КОЕ *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12*. **Показания:** при нарушении равновесия микрофлоры кишечника — дисбактериозе, который характеризуется такими симптомами: диарея, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, тошнота, рвота, отрыжка, боль в желудке. **Побочные эффекты** отмечают очень редко ( $\leq 1:10\ 000$ ). Возможны реакции гиперчувствительности

ЛИНБИ (LINBI). Заключение государственной санитарно-гигиенической экспертизы № 05.03.02-03/105263

от 28.12.2010 до 28.12.2015 гг. **Код классификации диетических добавок к пище:** 8.5. Диетические добавки, способствующие нормализации и поддержанию нормальной микрофлоры кишечника. **Состав и форма выпуска:** пор. пакетик, № 10; 1 пакетик весом 1,5 г содержит живых лиофилизированных жизнеспособных молочнокислых бактерий рода *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* Bb12  $\leq 1 \cdot 10^9$  КУО. **Характеристика:** дополнительный источник пробиотических микроорганизмов, способствует нормализации микрофлоры и функционированию кишечника.