

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской
Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Демко Ирина Владимировна

Руководитель ординатуры:

к.м.н., доц. каф. Мосина Валентина Анатольевна

РЕФЕРАТ на тему:

“Антибиотик-ассоциированная диарея”

Выполнил:

ординатор 1-го года обучения,

Емельянчик В.С.

Красноярск, 2022

Содержание

1. Актуальность.....	3
2. Эпидемиология.....	3-4
3. Этиология.....	4-5
4. Патогенез.....	5-6
5. Диагностика ААД.....	6-7
6. Внекишечные воздействия.....	8-9
7. Лечение.....	9-10
8. Заключение.....	10
9. Список литературных источников.....	11-12

Актуальность

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – широкое обозначение заболеваний, развивающихся в результате дисбиоза кишечной флоры на фоне антибактериальной терапии, сопровождающихся развитием воспаления кишечной стенки и диареей. Почти в двух третьих случаев этиология остается неизвестной. Среди установленных возбудителей наиболее частым микроорганизмом является *Clostridium difficile* – облигатно анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксин-продуцирующая бацилла (1,2). Инфицирование токсигенной *C.difficile* приводит к развитию грозного, тяжело протекающего заболевания – псевдомембранозного колита. Так, в Соединенных Штатах ежегодно регистрируется почти 500 000 случаев этого заболевания, 29 000 из них сопровождаются развитием тяжелой формы инфекции с летальным исходом. В связи с этим псевдомембранозный колит рассматривается как одна из наиболее распространенных и опасных внутрибольничных инфекций (8).

Эпидемиология

В Европе около трети из всех госпитализированных пациентов получают антибактериальную терапию. По данным Lynne V McFarland, заболеваемость ААД колеблется от 12 на 100 000 человеко-лет до 34 на 100 амбулаторных посещений (1). Также на примере бельгийской популяции распространенность ААД среди людей, получавших антибиотики, колеблется от 3,2 до 29,0% (3). При этом от 10 до 20% из них связаны с инфекцией *Clostridium difficile* (4). По последним данным, причиной оставшихся 80% случаев ААД приходятся на *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* и *Salmonella spp.* (6). Частота заболевания среди взрослых и детей примерно сопоставимая.

В России ситуация обстоит несколько иначе. Отечественные исследования показывают, что частота встречаемости ААД варьирует в более

широких диапазонах: от 5 до 39% у взрослых и от 11 до 40% у детей (5). Принято считать, что ААД является внутрибольничным заболеванием. Подтверждением этому служат факторы риска, которые чаще всего встречаются именно у стационарных больных: гиподинамия, послеоперационный период, гипотония/сниженная перистальтика кишечника, зондовое энтеральное питание, контаминация объектов вокруг больного агрессивной внутрибольничной флорой, прием антибактериальных, иммуносупрессивных препаратов и др. Одновременно с этим в последнее время появляются сведения о том, что возросла частота диагностирования внебольничных случаев ААД (1,2,5). Это утверждение, в свою очередь, поднимает такие важные проблемы, как доступность антибиотиков в аптечных учреждениях и правильность ведения пациентов, принимающих антимикробные препараты, на амбулаторном этапе.

Этиология

По данным разных литературных источников, до 25-30% случаев развития ААД связано *C.difficile*. Поэтому ряд авторов предлагает выделять идиопатическую форму заболевания и *Clostridium difficile*-ассоциированную (5). Особенностью клостридий является способность к синтезу токсинов А (*TcdA*) и В (*TcdB*). Их воздействие вызывает повреждение кишечной стенки и активацию процессов воспаления в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Вирулентность *C.difficile* обусловлена ее склонностью к повышенному образованию этих токсинов, а также к продукции особого бинарного токсина, имеющего сходство с бинарным токсином *Clostridium perfringens*. Роль последнего в развитии инфекции до конца не изучена. С одной стороны, способность к синтезу бинарного токсина выявляется у всех штаммов бактерий при псевдомембранозном колите; с другой – его изолированная продукция нередко не вызывает развития заболевания (2,9).

Во многих случаях ААД выделить причинный микроорганизм не удается. Обычно так бывает при нетяжелом течении заболевания. Это может объясняться тем, что некоторые антибактериальные препараты сами по себе оказывают аллергические и токсические эффекты на слизистую оболочку кишечника и усиливают перистальтику кишечника благодаря фармакокинетическим свойствам. В результате нарушается распад желчных кислот, а также углеводный обмен на уровне кишечника. В первую очередь такие свойства характерны для цефалоспоринов (5,6).

Патогенез

Важным аспектом, от которого зависит тяжесть заболевания и его исход, является наличие факторов риска. Традиционно к ним принято относить возраст 65 лет и старше, детский возраст до 5 лет, наличие коморбидной и конкурирующей патологии, операции на органах системы пищеварения, питание через зонд, прием ГКС, противоопухолевых препаратов, пониженная кислотность желудочного сока (2,5).

Кроме того, антибактериальные препараты также обладают собственными токсическими эффектами. Нежелательное влияние антибиотиков одинаково как при энтеральном, так и при парентеральном путях введения. Нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов приводит к осмотической диарее, нарушается баланс микробиоты. На сегодняшний день не существует ни одного антибактериального препарата, который не оказывал бы влияния на нормофлору кишечника. Как утверждают Плоскирева А.А. и другие авторы, частота развития ААД при приеме ампициллина составляет 5–10%, для цефалоспоринов – 10–25%. Применение тетрациклинов, макролидов (эритромицин), ко-тримоксазола, фторхинолонов, аминогликозидов (канамицин, гентамицин) приводит к развитию ААД в 2–5% случаев (7).

Нарушение колонизационной резистентности слизистой оболочки, снижение защитных факторов (выработки слизи, желудочного сока, иммуносупрессия) приводит к заселению кишки клостридиями. *C. difficile* продуцируют и секретируют экзотоксины. Доставку токсинов в цитозоль клетки можно разделить на семь этапов: 1) связывание токсина с рецептором на поверхности клетки-хозяина; 2) интернализация токсинов посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза; 3) окисление эндосом; 4) порообразование; 5) высвобождение домена глюкозилтрансферазы из эндосомы в цитоплазму; 6) инаktivация Rho GTPases путем глюкозилирования; и 7) последующие эффекты внутри клетки-хозяина, т.е. индуцированные токсинами цитопатические и цитотоксические эффекты.

Резюмируя вышесказанное, можно выделить 3 основных патогенетических звена заболевания:

- 1) нежелательные эффекты антибактериальных лекарственных средств (аллергические, токсические)
- 2) осмотическая диарея, возникающая в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике
- 3) нарушение микробиоценоза кишечника с последующей колонизацией *C. Difficile* и микробным воспалением (колитом)

Диагностика ААД

Прежде чем приступать к использованию лабораторных и инструментальных методов, необходимо клинически заподозрить ААД. В клинических рекомендациях 2016 г. основным критерием ААД признается неустойчивый стул ≥ 3 раз в день, не менее 2 дней, т.е. диарейный синдром, возникший на фоне антимикробной терапии. Однако, по сведениям ряда иностранных и отечественных исследователей, клиника ААД гораздо шире. Так, в небольшом клиническом исследовании на базе ГБУЗ ИКБ №2 у 1/4 обследуемых единственным проявлением была боль в животе, у 1/3

пациентов симптомы варьировали от урчания в животе, чувства дискомфорта, снижения аппетита до тошноты, рвоты и изжоги. В тоже время частый неоформленный стул был только у 1/5 пациентов. Кроме того, у 6,7% больных встречались внекишечные проявления в виде сухости и/или шелушения кожи (3,5).

Второй диагностический этап - лабораторный анализ. Не существует определенного "золотого стандарта" лабораторной диагностики. По статистике наиболее широко используемым методом как в России, так и за рубежом является ИФА для определения токсинов A/B *C. difficile* в кале. Иностранные коллеги проводят предварительное исследование глутаматдегидрогеназы (GDH) *C. difficile* для определения возбудителя, а затем ИФА на токсин-продуцирующие штаммы (2,3). Здесь же стоит отметить, что результаты ПЦР следует интерпретировать с осторожностью, поскольку амплификация ДНК не позволяет выявить активный инфекционный процесс.

Обычно этого перечня исследований в совокупности с клиникой достаточно для постановки диагноза. В сомнительных случаях применяются инструментальные методы:

- 1) Обзорная рентгенография органов брюшной полости – признаки токсического мегаколона;
- 2) Колоноскопия – легкое и среднетяжелое течение характеризуются гиперемией слизистой, могут быть явления геморрагического колита или отсутствие видимых изменений. Тяжелое течение с развитием псевдомембранозного колита проявляется очаговыми, плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемированной слизистой.

В ряде случаев выполняется биопсия пораженного участка кишки с целью гистологической верификации. Тем не менее, в большинстве случаев в

биопсии нет необходимости. Ее применение может быть оправдано только для дифференциальной диагностики с другими воспалительными заболеваниями кишечника (2,3,5,8).

Внекишечные воздействия

В нескольких исследованиях было показано влияние клостридиальных токсинов на разные системы органов:

I. Сердце

Исследование влияния токсинов на сердце проводилось *In vivo* на популяции лабораторных рыб Данио. Было установлено, что TcdV обладает выраженной кардиотропностью. Через 48 ч после воздействия меченого токсина предсердие и желудочек оказались деформированными, а жизнеспособность кардиомиоцитов снизилась на 60%, в 100% случаев развился перикардит (10).

II. Почки

В экспериментальном исследовании *In vitro* на культивированном слое почечной ткани определена роль токсинов клостридий в нефротоксичности. TcdA и TcdV ингибируют репаративные процессы в эпителии почечных канальцев и способны вызывать каспазозависимый апоптоз клеток. Также обсуждается возможность сосудисто-опосредованного повреждения почек токсинами, что сопровождается снижением перфузионного давления (11-13).

III. Головной мозг

Rho ГТФазы – семейство G-белков, участвующих во внутриклеточных сигнальных процессах. Доказано, что нарушение их функционирования встречается при нейродегенеративных заболеваниях. Существуют данные об ингибировании Rho ГТФаз токсином TcdV с последующим развитием апоптоза нейронов мозжечка. Клинические исследования в этом направлении продолжают развиваться (14).

Воздействие токсигенных штаммов *C. difficile* не ограничивается поражением ЖКТ. При выраженной токсинемии в краткие сроки может развиваться повреждение жизненно важных органов. Поэтому при несомненной клинической картине заболевания следует начинать терапию в ранние сроки, не дожидаясь получения результатов лабораторно-инструментальных исследований.

Лечение

Объем лечения зависит от степени тяжести ААД. При легком течении достаточно отмены антибактериального препарата, если это возможно. В остальных случаях общепринятым стандартом считается подключение метронидазола или/и ванкомицина:

Схема терапии при разной тяжести течения:

Легкое/среднетяжелое	Тяжелое	Осложненное течение
<i>Метронидазол 500 мг каждые 8 ч. 10 дней; при отсутствии эффекта к концу недели - смена на ванкомицин 125 мг каждые 6 ч. на 10 дней.</i>	<i>Ванкомицин 125 мг каждые 6 ч. в сочетании с метронидазолом 500 мг каждые 8 ч. на срок до 10 дней</i>	<i>Метронидазол 500 мг в сочетании с ванкомицином 500 мг + ванкомицин per rectum 500 мг каждые 8 часов в течение 10 дней</i>

В дополнение к основной терапии необходимо назначение адсорбента для утилизации токсинов. Так, в исследованиях с применением холестирамина и колестипола было показано, что они хорошо связывают молекулы токсинов, однако вместе с тем они захватывают ванкомицин. В связи с этим более правильным является введение адсорбентов не ранее чем через час после приема антибиотиков. Относительно нейтральным в отношении связывания антибиотиков является смектит диоктаэдрический, поэтому его можно назначать параллельно проводимой АМТ (1–2 пакетика 3 раза в сутки на протяжении 7 дней, не ранее чем через час после приема антибиотиков).

Осложненное течение заболевания может сопровождаться перфорацией кишки, развитием токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота, сепсиса. В этих случаях необходима активная инфузионная терапия. После стабилизации состояния пациента показано выполнение оперативного вмешательства – колэктомии (2,3,5).

В последнее время активно обсуждается роль пробиотиков в лечении ААД. Многочисленные клинические исследования и мета-анализы показали, что применение пробиотиков при диарее, ассоциированной с приемом антибиотиков, является эффективным и безопасным. Они значительно снижают риск диареи и способствуют предотвращению рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Вместе с тем, по-прежнему недостаточно крупных плацебо-контролируемых исследований, посвященных подбору наиболее эффективной дозы пробиотических препаратов. Недостаточно информации о предпочтительном использовании того или иного пробиотика при различных видах диареи (15).

Заключение

Антибиотик-ассоциированная диарея остается одним из самых распространенных внутрибольничных заболеваний. Ее развитие приводит к утяжелению основного заболевания. Системный характер воздействия токсинов, тяжелое течение, риск развития осложнений определяют необходимость раннего начала терапии без ожидания результатов дополнительных методов обследования. Рост числа внебольничных случаев ААД определяет необходимость строгих мер по ограничению свободной продажи антибактериальных препаратов в аптечной сети. Во всем мире основным видом лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни по-прежнему остается комбинация 2-х антибактериальных препаратов – метронидазола и ванкомицина в сочетании с адсорбентом и курсом пробиотической терапии.

Список литературных источников:

1. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. Lynne V McFarland. *Future Microbiology* 2008 3:5, 563-578
2. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни
3. Elseviers MM, Van Camp Y, Nayaert S, Duré K, Annemans L, Tanghe A, Vermeersch S. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 17;15:129. doi: 10.1186/s12879-015-0869-0. PMID: 25888351; PMCID: PMC4403881
4. Sanford JP, Chambers HF, Eliopoulos GM, Moellering RC, Saag MS. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 22nd edition of the Belgium/Luxembourg version 2010-2011. Sperryville USA: Antimicrobial Therapy Inc; 2010.
5. Плоскирева А.А., Голден Л.Б. Антибиотикоассоциированная диарея: бояться или действовать? *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017; 4: 67–70.
6. Ayyagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: infectious causes. *Indian J Med Microbiol.* 2003 Jan-Mar;21(1):6-11. PMID: 17642966.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Sindrom diarei. M.: GEOTAR-Meditsina, 2000. [in Russian]
8. Salen P, Stankewicz HA. Pseudomembranous Colitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470319/>
9. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. *Clostridium difficile* Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and

- Extraintestinal Effects. *Toxins* (Basel). 2016 May 3;8(5):134. doi: 10.3390/toxins8050134. PMID: 27153087; PMCID: PMC4885049.
10. Hamm E.E., Voth D.E., Ballard J.D. Identification of *Clostridium difficile* toxin B cardiotoxicity using a zebrafish embryo model of intoxication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103:14176–14181. doi: 10.1073/pnas.0604725103.
11. Camorlinga-Ponce M., Muñoz O. Sensitivity in culture of epithelial cells from rhesus monkey kidney and human colon carcinoma to toxins A and B from *Clostridium difficile*. *Toxicon*. 1992;30:419–426. doi: 10.1016/0041-0101(92)90538-G.
12. Anderson R.J., Ray C.J., Popoff M.R. Evidence for rho protein regulation of renal tubular epithelial cell function. *Kidney Int*. 2000;58:1996–2006. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00372.x.
13. Monteiro H.S., Santos-Neto M.S., Oliveira A.V., Lima A.A., Lysterly D.M., Fonteles M.C. Vascular and glomerular effects of *Clostridium difficile* toxin A peptide on the isolated rat kidney. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 1994;27:743–748.
14. Loucks F.A., Le S.S., Zimmermann A.K., Ryan K.R., Barth H., Aktories K., Linseman D.A. Rho family GTPase inhibition reveals opposing effects of mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase and janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling cascades on neuronal survival. *J. Neurochem*. 2006;97:957–967. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03802.x.
15. Kopacz, K.; Phadtare, S. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Healthcare* 2022, 10, 1450. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081450>