

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

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

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

Какие же антибиотики могут вызвать?

Частота возникновения ААД при использовании антибиотикотерапии:

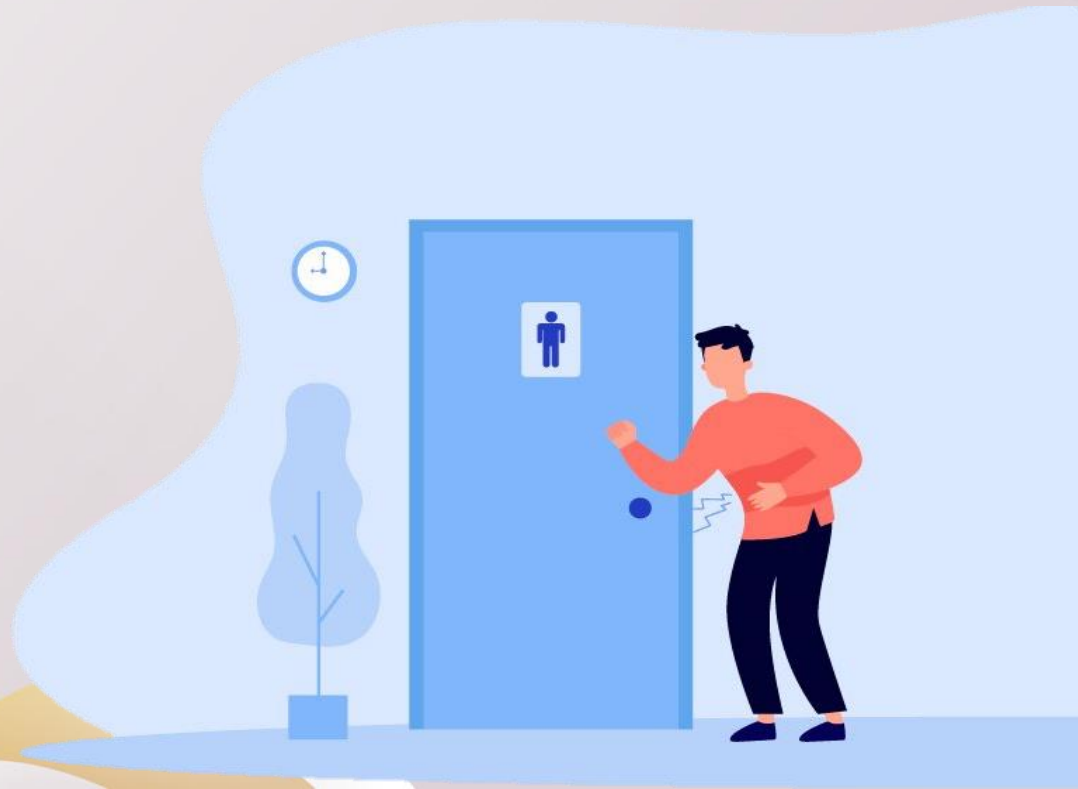
1. у 20–30% больных, принимавших клиндамицин;
2. у 10–25% пациентов, получавших комбинированное лечение амоксициллином и клавулановой кислотой;
3. у 5–10% пациентов, принимавших ампициллин;
4. у 2–5% больных, лечившихся макролидами (эритромицин, кларитромицин) и тетрациклинами.



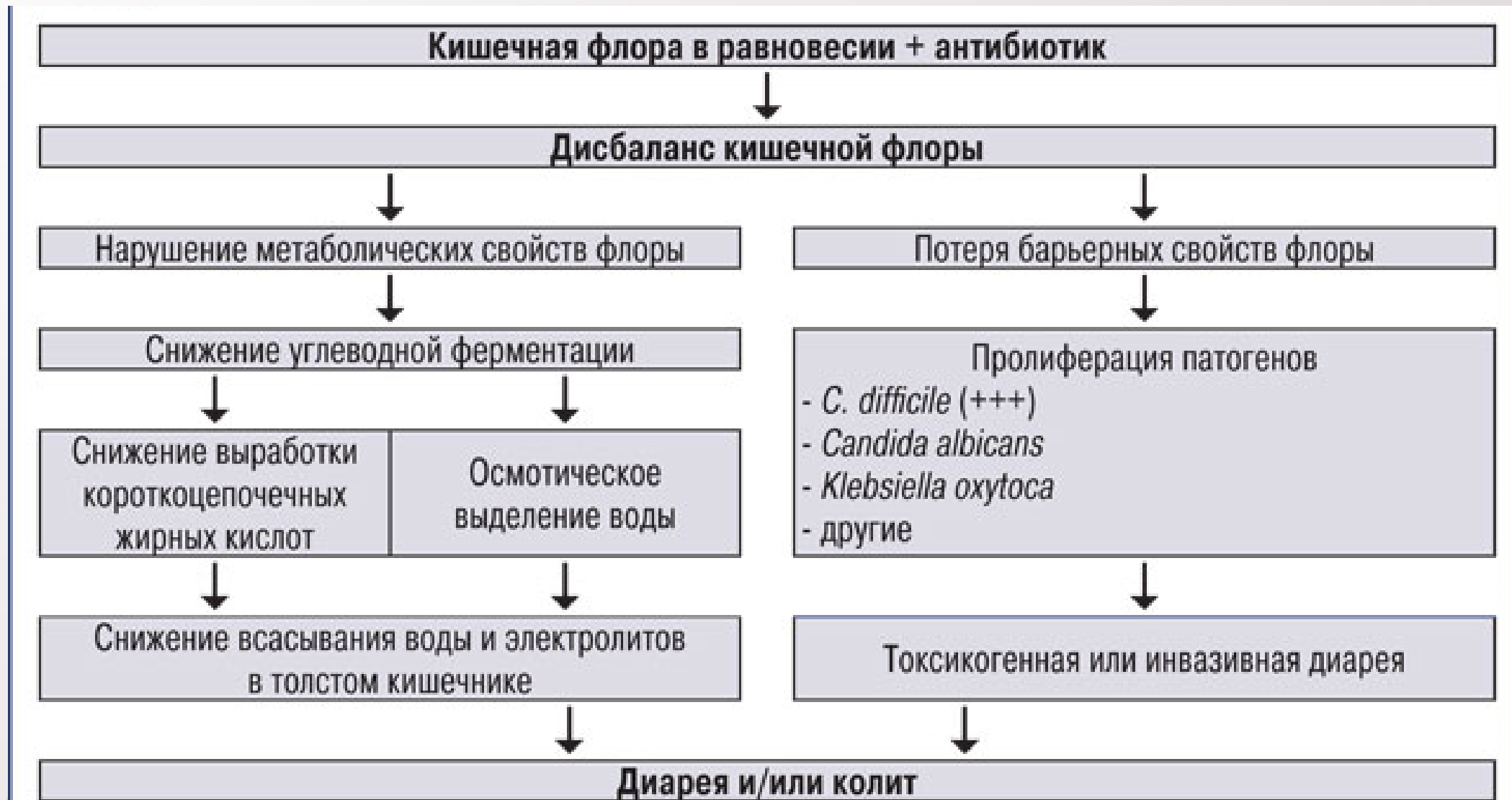
Антибиотикоассоциированная диарея является полиэтиологическим заболеванием, которое может быть вызвано рядом инфекционных и неинфекционных причин.

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 удается 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

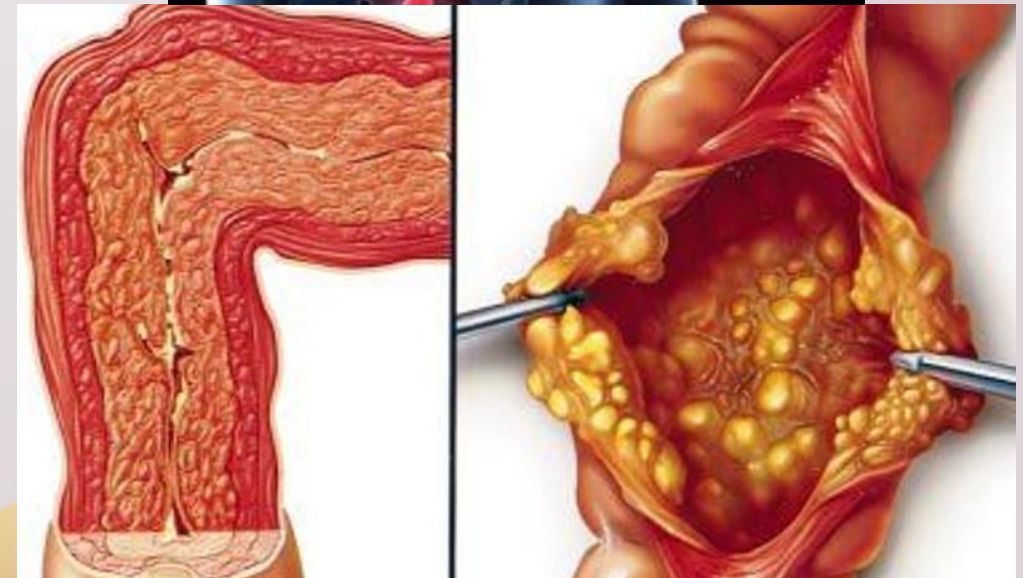
Характеристика ААД	Легкая форма ААД	Среднетяжелая форма ААД	Тяжелая форма ААД
Клинические проявления	Незначительные боли и дискомфорт в животе, частота стула не превышает 3–5 р./сут	Стул частый, до 10–15 р./сут, с примесью слизи и крови, наблюдается повышение температуры тела до фебрильных значений, 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.

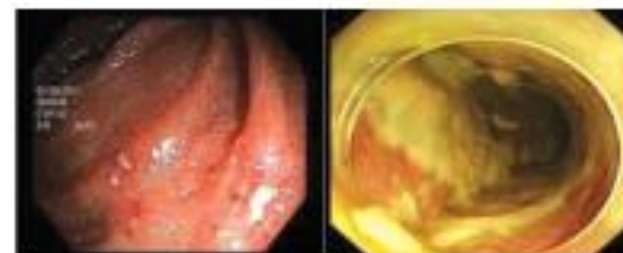




Защитные факторы:
Микробиом,
TLR5 агонист слизистого слоя
TLR4, NOD
CX3CR1 и CX3CL1
Анти-токсин А, -токсин В
и -SLP антитела

Вредные факторы:
Нейтрофилы, тучные клетки
IFN- γ , TNF- α
IL-8, CCR-1, MIP-1 α , MIP-2, RANTES
Инфламмосома
Субстанция Р, Нейротензин, кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП)
Лептин

Патогенное воздействие токсина *C. difficile*



Рост патогенных клостридий

Выделение микробных цитокинов

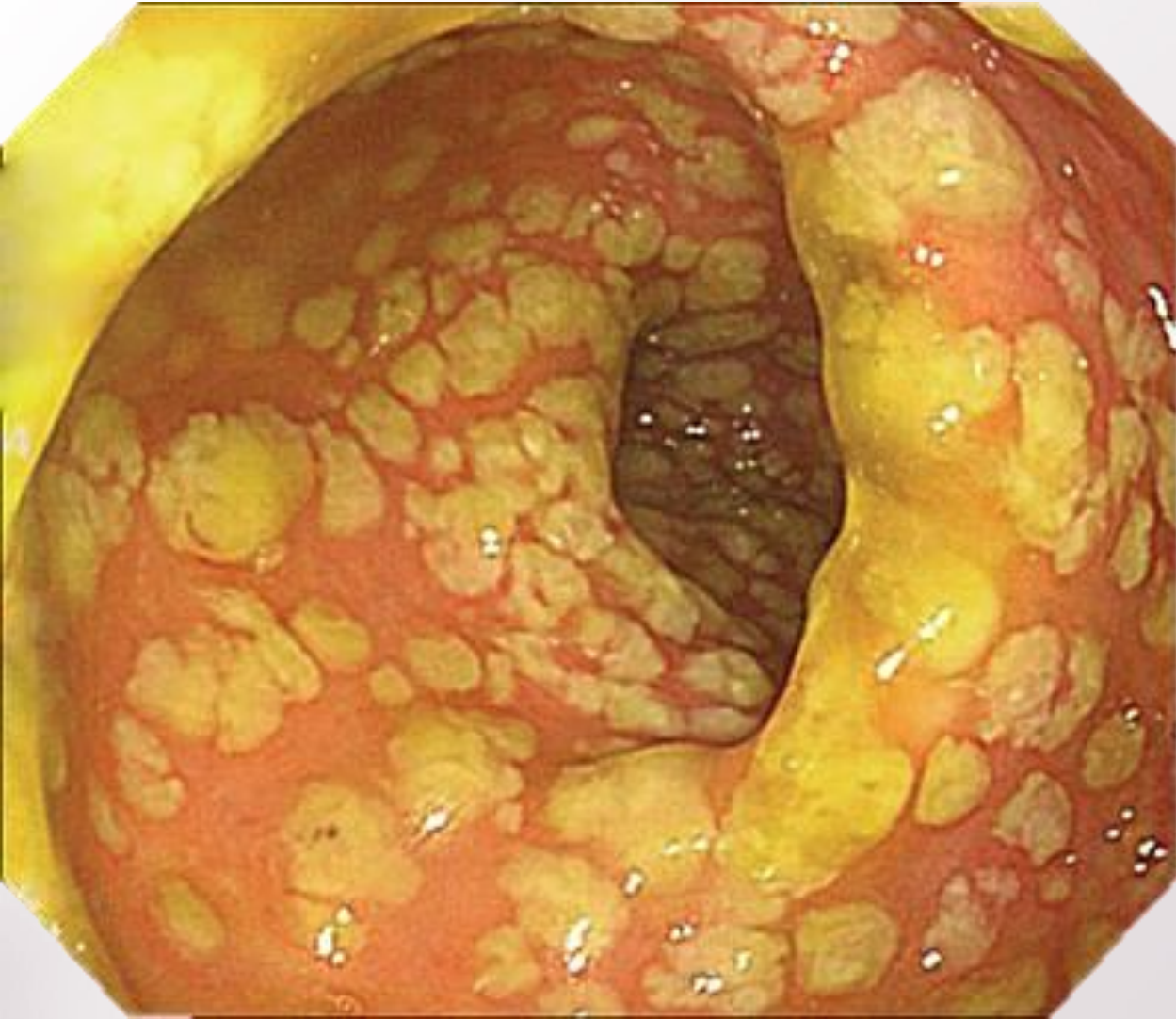
Повреждение эпителия толстой
кишки

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:

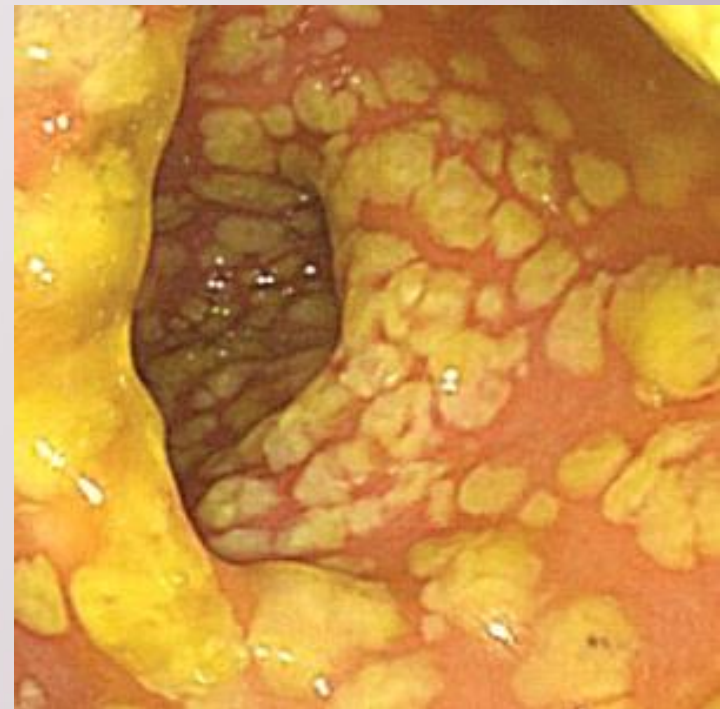
- нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ,
- иногда – гипохромную анемию.

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!