

Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., Комиссарова Н.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У  
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России»,  
426034, г. Ижевск, Россия

Для корреспонденции: Шкляев Алексей Евгеньевич, [shklyaevaleksey@gmail.com](mailto:shklyaevaleksey@gmail.com)

### **Сведения об авторах**

Шкляев Алексей Евгеньевич (Shklyayev A.E.) – д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, e-mail: shklyayevaleksey@gmail.com;

Горбунов Юрий Викторович (Gorbunov Y.V.) - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии;

Комиссарова Наталья Валерьевна (Komissarova N.V.) – к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики.

Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., Комиссарова Н.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У  
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России»,  
426034, г. Ижевск, Россия

Shklyayev A.E., Gorbunov Y.V., Komissarova N.V.

CHARACTERISTICS OF ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA IN PATIENTS WITH  
ACUTE CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS

Medical University "Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia",  
426034 Izhevsk, Russia

**Резюме:** проведено сплошное исследование пациентов, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре в 2013 году, уточнены потребность, показания к назначению антибактериальной терапии и спектр назначаемых препаратов. Выявлено 42 больных с антибиотикоассоциированной диареей, в том числе 19 – с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile*, проанализирована структура использованных у них антибиотиков (в качестве моно- и комбинированной терапии), приведены особенности клинической картины, показана важность своевременной диагностики и адекватной терапии данной патологии.

**Summary:** conducted a continuous study of patients treated at the Regional Vascular Center in 2013, clarified the need, indications for antibiotic therapy and range of prescribed drugs. Revealed 42 patients with antibiotic-associated diarrhea, including 19 - with diarrhea associated with *Clostridium difficile*, analyzed the structure they used antibiotics (as mono- and combination therapy), are the features of the clinical picture, shows the importance of prompt diagnosis and adequate treatment of this pathology.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея; диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea; diarrhea associated with *Clostridium difficile*.

Современная медицина немыслима без применения различных антибактериальных средств [1]. Один из наиболее встречаемых нежелательных эффектов антибиотикотерапии, который чаще развивается у ослабленных больных, - поражение кишечника. Под антибиотикоассоциированной диареей (ААД) понимают не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней на фоне приема антибактериальных препаратов и до двух недель после ее отмены [2, 3].

Вариантом тяжелого течения ААД является диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile* (ДАКД). Клинически и эндоскопически данная патология обозначается как псевдомембранозный колит, несвоевременное лечение которого может приводить к потенциально летальным осложнениям: токсический мегаколон, перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, перитонит, сепсис. Описаны случаи fulminantного течения псевдомембранозного колита с развитием некорректируемого обезвоживания и летальным исходом в течение нескольких часов [2, 4].

**Цель исследования:** уточнить частоту и клинические особенности ААД у пациентов с острыми нарушениями кровообращения (ОНМК).

**Материалы и методы.** Проведено сплошное исследование на базе Регионального сосудистого центра БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница» МЗ УР в 2013 году. Стационарное лечение за данный период проходил 981 пациент. У 42 человек на фоне приема антибиотиков возникла диарея. Среди них были 21 мужчина и 21 женщина в возрасте от 36 до 86 лет (средний возраст  $63,5 \pm 12,4$  лет). Поводом для их госпитализации являлись ОНМК по ишемическому (24 человека) и геморрагическому (18 человек) типам. Структура сопутствующей патологии распределилась следующим образом: гипертоническая болезнь – 41 человек, ИБС – 20, сахарный диабет 2 типа – 15, постоянная форма фибрилляции предсердий – 7.

Показанием для назначения антибактериальной терапии в обследованной группе являлись госпитальная пневмония (27 пациентов), обострение хронического бронхита (8), инфекции почек и мочевыводящих путей (7).

Выявление бактерий *Clostridium difficile* проводилось иммунохроматографическим методом с помощью двойного экспресс-теста для качественного выявления токсинов А и В в кале (DUO TOXIN A+B CHECK-1). В зависимости от лабораторного подтверждения наличия *Clostridium difficile* пациенты были поделены на 2 группы. Группа наблюдения – пациенты с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* (положительный тест на токсины *Clostridium difficile* в кале), - 19 человек (45,2%). Группа сравнения – пациенты с идиопатической антибиотикоассоциированной диареей (ИААД) (отрицательный тест на токсины *Clostridium difficile* в кале) - 23 человека (54,8%).

**Результаты и обсуждение.** Количество пациентов, получавших различные антибиотики, и частота возникновения ААД приведены в табл. 1. Все препараты (кроме норфлоксацина) вводились парентерально.

Таблица 1.

Частота развития ААД

№	Антибиотики	Количество курсов лечения	Количество случаев ААД					
			ДАКД		ИААД		Всего	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.	Цефоперазон-сульбактам	283	2/5	0,7/1,8	1/14	0,4/4,9	3/19	1,1/6,7
2.	Амикацин	141	1/5	0,7/3,5	3/13	2,1/9,2	4/18	2,8/12,8
3.	Меропенем	80	2/5	2,5/6,3	0/10	0/12,5	2/15	2,5/18,8
4.	Цефтриаксон	71	1/3	1,4/4,2	0/8	0/11,3	1/11	1,4/15,5
5.	Цефотаксим	171	1/5	0,6/2,9	0/3	0/1,8	1/8	0,6/4,7
6.	Пиперациллин-тазобактам	69	0/1	0,0/1,4	0/6	0/8,7	0/7	0/10,1
7.	Ципрофлоксацин	42	0/3	0/7,1	0/3	0/7,1	0/6	0/26,1
8.	Левифлоксацин	7	0/1	0,0/14,3	0/1	0/14,3	0/2	0/28,6
9.	Имипенем-циластатин	23	0/3	0/13,0	0/3	0/13,0	0/6	0/26,0
10.	Цефепим	25	0/0	0/0	0/2	0/8,0	0/2	0/8,0
11.	Флуконазол	5	0/0	0/0	0/3	0/60,0	0/3	0/60,0

12.	Амоксициллин	1	0/0	0/0	0/1	0/100,0	0/1	0/100,0
13.	Амоксициллин-клавулонат	2	0/1	0/50,0	0/0	0/0	0/1	0/50,0
14.	Норфлоксацин	17	0/1	0/5,9	0/0	0/0	0/1	0/5,9
15.	Бензипенициллин	17	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
16.	Цефтазидим	7	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
17.	Кларитромицин	5	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
18.	Тигециклин	5	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
19.	Линезолид	7	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	Итого	978	7/33	0,7/3,4	4/67	0,4/6,9	11/100	1,1/10,3

*Примечание: в числителе – монотерапия данным препаратом, в знаменателе – в составе комбинированной антибактериальной терапии.*

Большинство обследованных принимали комбинации из нескольких антибактериальных препаратов (как в виде одновременного приема, так и последовательного). Лидерами по частоте назначения оказались следующие антибиотики: цефоперазон-сульбактам, амикацин, меропенем, цефтриаксон, цефтаксим. Монотерапию одним антибактериальным препаратом получали 11 человек (26,2%), остальные 31 (73,8%) - комбинированную антибактериальную терапию. Самой частой комбинацией оказалось сочетание амикацина с цефтаксимом с последующим назначением цефоперазон-сульбактама.

Частота развития ААД у получавших комбинированную антибактериальную терапию была гораздо выше - 10,3% (в том числе ДАКД у 3,4%, ИААД – у 6,9%), чем у лечившихся только одним антибиотиком - 1,1% (ДАКД - 0,7%, ИААД - 0,4%). Следует отметить довольно высокий удельный вес ДАКД в структуре ААД – 40 курсов антибиотикотерапии из 111 проведенных у обследованных пациентов осложнились ДАКД (36,0%).

Анализ частоты возникновения ААД при использовании отдельных антибиотиков демонстрирует высокий риск ААД при использовании следующих препаратов (в порядке убывания): амоксициллина (в том числе в комбинации с клавулановой кислотой), имипенем-циластатина, меропенема, цефтриаксона, амикацина и пиперациллин-тазобактама. Выявленный риск развития ААД при

использовании полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов согласуется с данными других авторов [4]. Высокая частота ААД у принимавших фторхинолоны и флуконазол, очевидно, связана с потенцирующим влиянием других компонентов комплексного антибактериального лечения, так как при монотерапии данными препаратами случаев ААД зафиксировано не было.

Сроки возникновения ААД не зависели от дозы антибактериального препарата. Диарея на прием антибактериальных препаратов возникала как на фоне приема препаратов, так и после их отмены (табл. 2).

Таблица 2.

#### Сроки развития ААД

№	Антибиотики	Сроки появления диареи, дни	
		На фоне приема	После отмены
1.	Цефоперазон-сульбактам	10,6±4,74	11,6±2,48
2.	Амикацин	9,16±3,13	9,46±3,15
3.	Меропенем	8,75±4,7	6,8±2,1
4.	Цефтриаксон	6,5±2,34	14,0±7,6
5.	Цефотаксим	16,6±13,7	10,7±3,51
6.	Пиперациллин-тазобактам	10,25±3,7	
7.	Ципрофлоксацин	8,7±3,9	13,7±8,0
8.	Левифлоксацин	3,0±0,0	
9.	Имипенем-циластатин		13,4±7,84
10.	Цефепим		14,0±6,9
11.	Флуконазол	8,7±0,8	
12.	Амоксициллин		18,0
13.	Амоксициллин-клавуланат		34,0
14.	Норфлоксацин	3,0	

Учитывая сроки возникновения ААД по определению, как возникновение эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней на фоне приема антибактериальных препаратов и до двух недель после ее отмены, все использованные антибиотики укладываются в сроки ее возникновения, кроме амоксициллина и амоксициллин-клавуланата. Эти препараты использовались только в комбинации с другими антибактериальными средствами (в качестве первого этапа антибиотикотерапии) и, возможно, играли потенцирующую роль в возникновении ААД.



Клиническая картина ААД проявлялась более выраженной симптоматикой в группе пациентов с ДАКД (табл. 3). Относительно невысокая частота абдоминального болевого синдрома, очевидно, связана с чувствительными расстройствами, имеющимися у пациентов с ОНМК.

Таблица 3.

Клиническая картина ААД у обследованных

Симптомы	Группы пациентов		
	ДАКД (n = 19)	ИААД (n = 23)	Всего (n = 42)
Диарея	19 (100%)	23 (100%)	42 (100%)
Боль в животе	8 (42,8%)	7 (30,4%)	15 (35,7%)
Метеоризм	3 (15,8%)	3 (13,0%)	6 (14,3%)
Урчание в животе	1 (5,3%)	4 (17,4%)	5 (11,9%)
Общая слабость	19 (100%)	23 (100%)	42 (100%)
Повышение температуры	5 (26,3%)	4 (17,4%)	9 (21,4%)
Адинамия	19 (100%)	16 (69,6%)	35 (83,3%)
Болезненность при пальпации	13 (68,4%)	7 (30,4%)	20 (47,6%)
Вздутие при пальпации	6 (31,6%)	4 (17,4%)	10 (23,8%)

Частота диареи в разгар болезни у пациентов с ДАКД и ИААД была сопоставима (табл. 4).

Таблица 4.

Частота диареи в разгар болезни

Частота в сутки, раз	ДАКД (n = 19)		ИААД (n = 23)		Всего (n = 42)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3-4	8	42,1	9	39,1	17	40,5
5-6	7	36,8	10	43,5	17	40,5
7-8	4	21,1	2	8,7	6	14,3
9-10	0	0	2	8,7	2	4,7

Изменения гематологических и биохимических показателей были однотипны в обеих группах (табл. 5). Следует отметить наличие гипопроотеинемии и меньшую динамику лейкоцитоза в процессе лечения у пациентов с ДАКД в сравнении с больными с ИААД.

## Гематологические и биохимические показатели, М±m

Показатели	ДАКД (n = 19)		ИААД (n = 23)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,77±1,49	9,83±2,22	12,24±1,70	8,39±3,56
СОЭ, мм/ч	29,86±5,26	27,0± 5,7	28,45±8,06	37,72±5,77
Калий, ммоль/л	3,86±0,20	3,7±0,12	3,89±0,16	3,96±0,22
Общий белок, г/л	59,44±6,39	63,85±5,34	69,5±3,32	67,2±3,40
Мочевина, ммоль/л	4,78±0,62	6,06±1,26	6,17±1,05	5,02±0,76
Фибриноген	4,16±0,64	4,49±1,62	3,87±0,29	5,87±0,87
Креатинин, мкмоль/л	94,57±10,18	86,09±8,11	96,75±10,06	83,2±10,08

При оценке общего анализа кала в группе пациентов с ДАКД выявлены более выраженные как макроскопические (жидкий), так и микроскопические изменения (лейкоциты, слизь), нежели в группе больных с ИААД.

Все больные с ААД получали этиотропное (ванкомицин, метронидазол внутрь в стандартных дозах) и патогенетическое (дезинтоксикационная терапия, пробиотики, ферменты, сорбенты) лечение. На фоне данной терапии у всех 42 пациентов (100%) исчезли клинические симптомы заболевания. Прекращение диареи наблюдалось чаще на 3-4 день лечения. На 1-2 день терапии – у 6 человек (14,3%), на 3-4 день – у 16 (38,1%), на 5-6 день – у 8 (19,0%), на 7-8 день – у 5 (11,9%), на 9-10 день – у 6 (14,3%), на 13-14 день – у 1 (2,4%). В группе больных с ДАКД длительность диареи варьировала от 2 до 16 дней (в среднем 6,08±4,68), ИААД - от 1 до 10 дней (в среднем 4,2±2,65).

**Выводы:**

1. Для пациентов с ОНМК характерна высокая потребность в назначении антибактериальных препаратов. Наиболее частыми показаниями для антибиотикотерапии у них являются госпитальная пневмония, обострение хронического бронхита, инфекции почек и мочевыводящих путей.
2. На долю диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, приходится до 45,2% случаев антибиотикоассоциированной диареи у пациентов с ОНМК.

3. Своевременная диагностика и адекватная терапия антибиотикоассоциированной диареи у больных с ОНМК позволяют избежать потенциально летальных осложнений данной патологии.

#### **Литература:**

1. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (6): 1-6.

2. Захарова С.М. Антибиотикоассоциированная диарея: патогенез, лечение. *Врач*. 2013; 1: 35-40.

3. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 2: 122-124.

4. Костюкович О.И. Антибиотикоассоциированная диарея - мифы и реальность. *Русский медицинский журнал*. 2009; 7: 15-20.

#### **References:**

1. Shulpekova J.O. Antibiotic-associated diarrhea. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007; 15 (6): 1-6. (in Russian)

2. Zakharova S.M. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenesis, treatment. *Vrach*. 2013; 1: 35-40. (in Russian)

3. Luzina E.V. Antibiotic-associated diarrhea. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2009; 2: 122-124. (in Russian)

4. Kostyukovich O.I. Antibiotic-associated diarrhea - myths and reality. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2009; 7: 15-20. (in Russian)