

Clostridium difficile-ассоциированный колит: обзор рекомендаций

⇨ А.В. Щербакова, С.К. Аджигайтканова, Н.Г. Потешкина

*Кафедра общей терапии Факультета дополнительного профессионального образования
Российского национального исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова, Москва*

В последние годы отмечается значительный рост инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, при этом характерной особенностью является увеличение в структуре заболеваемости доли тяжелых и осложненных форм. В настоящее время выявлены новые факторы риска, определены популяционные группы риска возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. В обзоре освещены данные об эпидемиологии, диагностических возможностях и современных методах и схемах терапии.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, метронидазол, ванкомицин.

Clostridium difficile – это спорообразующая анаэробная грамположительная бактерия, способная долгое время существовать в виде спор в окружающем пространстве. Считается, что она является частью нормальной флоры у новорожденных детей, обнаруживается у 5% здорового взрослого населения и у 1/3 пациентов стационаров – бессимптомных носителей. Бактерия была впервые выделена в 1935 г. Как причина диареи описана в 1978 г. и за последние десятилетия достигла уровня эпидемии как внебольничной, так и нозокомиальной инфекции [1]. Известно, что *Clostridium difficile* ответственна за 15–20% всех случаев **антибиотикоассоциированных диарей (ААД)**, большинство случаев антибиотикоассоциированных колитов и является причиной **псевдомембранозного колита (ПМК)**. В настоящее время *Clostridium difficile* – одна из основных причин внутрибольничных инфекций наряду с метициллинрезистентным стафилококком и ванкомицинрезистентным энтерококком. Такое увеличение распространенности бактерии имеет ряд объяснений, одно из которых – появление

гипервирулентных штаммов. Также не исключается влияние увеличения назначения **ингибиторов протонной помпы (ИПП)** в последнее время. Несмотря на улучшение качества диагностики и появление новых эффективных схем терапии, имеется тенденция к увеличению числа тяжелых и осложненных форм ПМК, а также частоты рецидивов инфекции и к повышению резистентности к терапии, что приводит к возрастанию смертности от ПМК.

За последние 20 лет отмечается увеличение частоты выявления инфекции *C. difficile* в среднем в 2–4 раза, особенно у лиц пожилого возраста [2–4]. Кроме того, появились дополнительные факторы риска ее развития. К традиционным факторам риска относят возраст >65 лет, недавнюю госпитализацию, длительное нахождение в стационаре, лечение антибиотиками, сопутствующие заболевания (онкологические заболевания, хронические заболевания почек, воспалительные заболевания кишечника, иммуносупрессия). Дополнительные факторы риска включают контакт с активным носителем, употребление зараженной пищи, гипоальбуминемию, использование ИПП, эндоскопические ис-

Контактная информация: Щербакова Анна Валерьевна, annaglazova@yandex.ru

следования желудочно-кишечного тракта и энтеральное зондовое питание.

Увеличение числа пациентов с внебольничной инфекцией *C. difficile* связывают с передачей бактерии от человека к человеку и, возможно, от животных к человеку. К неблагоприятным исходам инфекции *C. difficile* относят тяжелый и тяжелый осложненный варианты течения.

Относительно влияния ИПП на развитие и течение ПМК в литературе имеются противоречивые данные. Известно, что ИПП являются факторами риска развития ПМК, однако связь с тяжелыми формами заболевания и неэффективностью терапии не доказана [5, 6]. Исходя из этого рекомендуется при возникновении антибиотикоассоциированного колита продолжать терапию ИПП только пациентам с абсолютными показаниями к антисекреторной терапии.

Диагноз *C. difficile*-ассоциированного колита ставят на основании клинической картины, характеризующейся наличием водной диареи ≥ 3 раза в сутки с болями в животе или без них, лихорадкой, и на основании данных лабораторно-инструментальных методов обследования. В анамнезе, как правило, есть указание на лечение антибактериальными или химиотерапевтическими средствами за последние 8 нед. Однако данные недавно проведенных эпидемиологических исследований указывают на возможность заболевания ПМК без использования антибиотиков путем заражения от носителей *C. difficile* [7].

“Золотым стандартом” выявления *Clostridium difficile* является посев кала, но использование данного метода ограничивается длительностью его исполнения. Определение токсинов А и В в кале методом иммуноферментного анализа позволяет быстро сделать заключение о присутствии бактерии в кале, однако эта методика обладает невысокой чувствительностью и специфичностью и рекомендуется к использованию как скрининговый тест либо в комбинации с другим, более специфическим исследованием [8]. Полимеразная цепная реакция, позволяющая обнаружить гены *tcdB* и *tcdC*,

в последние годы считается альтернативой “золотому стандарту” в связи с высокой чувствительностью и специфичностью метода, а также быстротой его постановки.

Лечение

Как и при диарее любой этиологии, в первую очередь необходимо нормализовать водный и электролитный баланс. После стабилизации пациента следует определить степень тяжести состояния, а также выяснить предшествующий анамнез и условия развития ПМК. От этого зависит тактика ведения пациента. Прием антидиарейных препаратов, включая лоперамид, следует прекратить, так как он ассоциирован с тяжелым течением ПМК и с увеличением осложнений [9]. Известно, что продолжение приема системных антибактериальных препаратов снижает эффективность терапии и повышает риск рецидивов колита [10]. Исходя из этого в идеале следует отменить антибиотики, а если это невозможно, то стоит использовать препараты с узким антимикробным спектром и минимизировать сроки лечения.

Выбор препарата при лечении инфекции *C. difficile* напрямую зависит от степени тяжести колита. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (**Infectious Diseases Society of America (IDSA)**) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (**The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)**) от 2010 г., пациентам с первым эпизодом ПМК легкого и среднетяжелого течения в качестве первой линии терапии следует назначать метронидазол перорально в дозе 250–500 мг 3–4 раза в сутки на срок 10–14 дней при отсутствии противопоказаний [11]. Эффективность антибактериальной терапии, по данным рандомизированных контролируемых исследований, составила более 90%, при этом достоверной разницы между использованием метронидазола и ванкомицина не выявлено [12, 13]. В последнее время наметилась тенденция к повышению резистентности *C. difficile*

к метронидазолу. Если в 1991–2002 годах уровень резистентности составлял 9,6%, то в 2003–2004 годах он достиг 26% [14]. Если на фоне лечения не наблюдается быстрого (в течение 72–96 ч) улучшения, необходимо искать другую причину диареи. Как только исключены другие возможные возбудители диареи, необходимо перевести пациента на терапию ванкомицином.

Тяжелое и тяжелое осложненное течение

По рекомендациям IDSA/SHEA диагноз тяжелого ПМК устанавливается при:

- лейкоцитозе $\geq 15,0 \times 10^9/\text{л}$;
- повышении уровня креатинина крови в $\geq 1,5$ раза от исходного.

Предикторами развития тяжелых форм ПМК являются: старший возраст, продолжающееся лечение антибиотиками, иммуносупрессорами, использование антидиарейных препаратов. К дополнительным факторам риска относят: гипоальбуминемию, выраженную диарею, боль в животе, лихорадку.

При тяжелом течении ПМК согласно рекомендациям IDSA/SHEA препаратом выбора является ванкомицин перорально, при тяжелом осложненном варианте – ванкомицин в сочетании с внутривенным введением метронидазола. Благодаря плохой кишечной абсорбции ванкомицина в стуле обнаруживается его высокая концентрация, при этом отсутствуют возможные системные побочные эффекты. Рекомендуемая доза ванкомицина – 125 мг 4 раза в сутки на протяжении 10–14 дней. При тяжелом осложненном течении назначают более высокие дозы препарата (250–500 мг 4 раза в сутки). Отсутствие эффекта от терапии ванкомицином встречается довольно редко, поэтому при возникновении подобных ситуаций следует думать об использовании других методов лечения, в том числе хирургического.

Тяжелый осложненный вариант характеризуется гипотензией, шоком или сепсисом, изменением уровня сознания, повышением концентрации лактата сыворотки

крови, признаками полиорганной недостаточности, а также токсической дилатацией или перфорацией толстой кишки, что может потребовать хирургического вмешательства. В случае возникновения осложненных форм ПМК терапия складывается из комбинации высоких доз перорального ванкомицина (500 мг 4 раза в день) и внутривенного метронидазола (500 мг 3 раза в сутки). Рекомендуется раннее выявление признаков токсической дилатации толстой кишки: уменьшение частоты стула, усугубление интоксикации, ослабление кишечных шумов, расширение петель кишечника на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости. При появлении первых признаков токсической дилатации толстой кишки с целью повышения концентрации ванкомицина в просвете кишки необходимо введение его с помощью клизм в дополнение к пероральному пути введения (500 мг в 500 мл физиологического раствора каждые 6 ч), а также решение вопроса о хирургическом вмешательстве и проведении тотальной колэктомии.

Хирургическое лечение согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) по лечению инфекции *C. difficile* от 2013 г. показано при наличии одного из перечисленных признаков:

- гипотензия, требующая назначения вазопрессоров;
- клиническая картина сепсиса и полиорганной недостаточности;
- изменение сознания;
- лейкоцитоз $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$;
- лактат ≥ 5 ммоль/л;
- осложненный ПМК без улучшения на фоне адекватной лекарственной терапии в течение 5 дней [15].

Дополнительные лекарственные средства

В последние годы в ряде стран появился новый препарат группы макроциклических антибиотиков для лечения ПМК – фидаксомицин. Согласно результатам исследо-

ваний, он не уступает по эффективности ванкомицину в лечении ПМК легкого и среднетяжелого течения, уменьшает частоту рецидивов на 19% [16]. Однако недостаточное количество исследований по использованию этого препарата при тяжелом и осложненном вариантах ПМК не позволяет рекомендовать его в этих случаях. В России фидаксомицин не зарегистрирован.

Рифаксимин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении *C. difficile*. Последние рандомизированные исследования показали высокую эффективность препарата в купировании симптомов ПМК, однако его превосходство над ванкомицином не доказано [17]. В качестве монотерапии рифаксимин не используется, но может служить дополнением к терапии ванкомицином, особенно при рецидивирующем течении заболевания. Препарат назначается в дозе 400 мг 2 раза в сутки сразу после курса ванкомицина.

Нитазоксанид — противопаразитарный препарат, имеющий также активность в отношении *C. difficile*, по эффективности не уступает ванкомицину и метронидазолу. Может использоваться при частых рецидивах ПМК, несмотря на неоднократные курсы ванкомицина и метронидазола.

Имеется опыт внутривенного введения иммуноглобулина для лечения ПМК, однако он дал противоречивые результаты. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих преимущества использования внутривенных иммуноглобулинов. Интересные результаты получены в крупном исследовании моноклональных антител к токсинам *C. difficile* А и В. Назначение моноклональных антител в дополнение к терапии антибиотиками приводило к снижению частоты рецидивов (с 25 до 7%) [18].

Пробиотики в лечении ПМК

При изучении пробиотиков в терапии и профилактике ААД получено крайне мало обнадеживающих результатов. Среди всех пробиотических культур только

одна — *Saccharomyces boulardii* — ассоциирована с уменьшением частоты рецидивов ПМК при назначении ее совместно с антибактериальными препаратами. Однако исследований, подтверждающих этот факт, недостаточно, чтобы рекомендовать к использованию *S. boulardii* в качестве адъювантной терапии совместно с антибиотиками. Более серьезные доказательства получены в ходе исследований *S. boulardii* для профилактики ААД. В последнем метаанализе продемонстрирована высокая эффективность *S. boulardii* для профилактики инфекции *C. difficile* [19].

Как известно, любое применение антибактериальных препаратов нарушает состав нормальной кишечной микрофлоры, повышая тем самым риск инфекции *C. difficile*. Риск рецидива ААД после терапии первого эпизода составляет 20–25% и повышается при продолжающемся использовании системных антибиотиков до 60%. Отсутствие доказанной эффективности от применения пробиотических препаратов с целью нормализации состава кишечной флоры продиктовало необходимость поиска новых методов лечения дисбаланса кишечной микробиоты. Обнадеживающие результаты получены в ряде исследований по использованию фекального трансплантата в качестве альтернативы стандартной терапии ПМК. В систематическом обзоре 27 исследований, включающем 317 пациентов с рецидивирующим ПМК, которые получали лечение фекальным трансплантатом, была продемонстрирована эффективность данного метода в 97% случаев, при этом эффективность однократного введения трансплантата в просвет кишечника составила 89% [20]. Подобные высокие результаты использования фекального трансплантата были получены в исследованиях, посвященных рецидивирующему течению ПМК, а также сочетанию ААД и воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, данные исследований, охватывающих более 500 случаев ПМК, позволяют рекомендовать к использованию метод фекального трансплантата как без-

Терапия второго рецидива ПМК

Сроки лечения	Дозы ванкомицина, в сутки
Первые 10–14 дней	125 мг 4 раза
3-я неделя	125 мг 2 раза
4-я неделя	125 мг 1 раз
5-я неделя	125 мг через день
Последующие 15 дней	125 мг 1 раз в 3 дня

опасный и высокоэффективный, особенно в случае часто рецидивирующего и рефрактерного к стандартной терапии ПМК.

Лечение рецидивов ПМК

Рецидивом инфекции считается возврат симптомов *S. difficile*-ассоциированного колита в течение 8 нед после их исчезновения в сочетании с положительным тестом кала на *S. difficile*.

По статистике, у 6–25% пациентов, получавших лечение по поводу ПМК, развивается как минимум еще 1 эпизод колита. Это можно объяснить как рецидивом существующей инфекции, так и повторным заражением. На практике невозможно достоверно разграничить эти два механизма. Известно, что частота рецидивов выше при лечении ПМК метронидазолом, особенно у пациентов старше 65 лет. Другим фактором, способствующим развитию рецидива, является назначение других антибактериальных препаратов во время или сразу после лечения ПМК.

Частота второго рецидива не зависит от того, какой препарат был назначен по поводу первого рецидива – метронидазол или ванкомицин, руководствоваться при выборе лекарственного препарата, так же как и при лечении первого эпизода, необходимо степенью тяжести ПМК. Для лечения па-

циентов со вторым рецидивом ПМК были разработаны схемы длительного приема ванкомицина с постепенным снижением дозы (таблица). Применение интермиттирующих режимов базируется на теории о том, что в кишечнике помимо вегетативных форм находятся и споры бактерий, резистентные к терапии антибиотиками, что, возможно, обуславливает рецидивы инфекции. Интермиттирующие схемы позволяют спорам в свободные от приема ванкомицина дни герминировать. Как только споры превращаются в полноценные бактерии, способные вырабатывать токсины, они становятся чувствительными к антибиотикам. Метронидазол не используется ни в лечении второго рецидива, ни в длительных схемах из-за высокой вероятности нейротоксических эффектов.

При последующих рецидивах рекомендовано использовать метод фекального трансплантата или комбинацию ванкомицина и рифаксимины: ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 14 дней с последующим курсом рифаксимины 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Принимая во внимание значительное возрастание заболеваемости ПМК в последнее десятилетие, а также увеличение частоты тяжелых и рецидивирующих форм, необходимо раннее выявление случаев *S. difficile*-ассоциированного колита, назначение адекватных схем лечения с учетом степени тяжести, а возникновение рецидивов инфекции диктует необходимость профилактики, а также поиска новых методов и схем лечения заболевания.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Clostridium Difficile Colitis: the Review of Guidelines

A.V. Scherbakova, S.K. Adzhigaitkanova, and N.G. Poteshkina

Within the last few years the prevalence of *Clostridium difficile* infection significantly increased with predominance of severe and severe complicated forms. Nowadays new risk factors are discovered and population groups previously thought not at risk of *Clostridium difficile* infection are determined. This review discusses epidemiology, diagnostic modalities, and modern treatment options.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, metronidazole, vancomycin.