

## ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Захарова Н. В., Филь Т. С.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава РФ

Захарова Наталья Валерьевна  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
Тел.: +7 (812) 374-36-80  
E-mail: nvzakharova@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Статья раскрывает патогенез псевдомембранозного колита. С позиции медицины, основанной на доказательствах, рассматриваются вопросы профилактики и лечения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Акцент делается на рациональном назначении антибиотиков.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея; *Clostridium difficile*-инфекция; псевдомембранозный колит; пробиотики; антибиотики

### SUMMARY

The article reviews a pathogenesis of *Pseudomembranous colitis*. Questions of prevention and treatment of *Clostridium difficile* — associated diarrhea are shown by the Evidence-based medicine. There is an accent on the rational prescription of antibiotics.

**Keywords:** antibiotic-associated diarrhea; *Clostridium difficile* infection; CDI; pseudomembranous colitis; probiotics, antibiotics

В структуре затрат на медикаменты многопрофильного стационара антимикробные препараты занимают лидирующие позиции. Результаты проведенного в 2012 году фармакоэкономического анализа внутри группы антибиотиков, показали, что более четверти всех денег тратится на приобретение цефтриаксона, 18% — на защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) и 19% — на карбапенемы. Назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия у каждого пятого пациента сопровождается развитием нежелательного побочного действия в виде диареи [1].

**Антибиотикоассоциированная диарея** (ААД) диагностируется при появлении неоформленного стула (5–7-й тип по Бристольской шкале форм стула) в сочетании с учащенной дефекацией (по оценке самого пациента) в течение двух или более последовательных дней на фоне или в течение 8 недель после окончания приема антибактериальных средств [2]. К факторам риска развития диареи относятся использование антибиотиков широкого спектра действия и индивидуальные особенности

пациента (пожилой возраст, хронические заболевания, контакт с нозокомиальными (внутрибольничными) патогенами).

ААД может возникать вследствие различных причин. В ряде случаев **диарея не является инфекционной** и обусловлена прямым или косвенным воздействием антибиотика на моторику кишечника или желчевыводящих путей. Классическим примером может служить мотилиноподобное действие макролидов, или развитие билиарного сладж-синдрома на фоне приема цефтриаксона. При таких вариантах диареи клиническая картина исчезает после отмены антибиотика.

Наиболее частой причиной диареи, возникшей у пациентов после или на фоне применения антибиотиков, является **нарушение количественного и качественного состава собственной микрофлоры кишки**. Метаанализ, в который было включено более 30 000 пациентов с доказанной внебольничной клостридиальной антибиотикоассоциированной диареей, позволил выделить антимикробные препараты и группы препаратов с максимальным риском (см. табл.) [3].

РИСК РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ <i>C. DIFFICILE</i> -АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ		
Препараты	Отношение шансов, OR	Доверительный интервал, 95%
Клиндамицин	20,43	8,50 – 49,09
Фторхинолоны	5,65	4,38 – 7,28
Цефалоспорины	4,47	1,60 – 12,50
Пенициллин	3,25	1,89 – 5,57
Макролиды	2,55	1,91 – 3,39
Сульфаниламиды/ триметоприм	1,84	1,48 – 2,29
Тетрациклин	0,91	0,57 – 1,45

Знания о микробной составляющей желудочно-кишечной экосистемы у здоровых и больных людей в настоящее время все еще ограничены. Кишечник содержит 100 триллионов бактериальных клеток, содержащих в среднем 600 000 генов сотни видов бактерий. В результате метагеномного секвенирования в ходе проекта «Микробиом человека» оценено 12 479 образцов микробных ДНК, составлена карта микробов организма. Расшифрованы геномы 178 микробов, живущих в теле человека [4]. Каждый человек обладает индивидуальной «картой» бактериальной среды, определяемой генотипом хозяина и первичной инициализацией при рождении, обусловленной вертикальной передачей от матери к ребенку. У здорового взрослого человека видовой микробный пейзаж постоянен. Изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры под влиянием антибиотиков приводит к развитию осмотической или секреторной диареи вследствие нарушения метаболизма короткоцепочечных жирных кислот и желчи. Эти изменения микробного гомеостаза снижают колонизационную резистентность, создают предпосылки к росту патогенной или дисбалансу условно патогенной (диареогенной) флоры. Наибольшую опасность для больного представляет диарея, вызванная токсигенными штаммами *Clostridium difficile* (*C. difficile*). *C. difficile* служит этиологическим фактором нозокомиальной ААД в 15 – 25% случаев [2 – 4].

*C. difficile* является облигатной анаэробной, грамположительной, спорообразующей палочкой, продуцирующей два белковых экзотоксина: токсин А (энтеротоксин *TcdA*) и токсин В (преимущественно цитотоксин *TcdB*). Около 4% штаммов способны к выработке бинарного токсина (актин-специфический аденозин дифосфат-рибосилтрансфераза *CdtB* + *CdtA*), характеризующегося высокой патогенностью [2, 5].

Прием антибиотиков с развитием дисбиотических изменений в кишке является одним из основных факторов, запускающих колонизацию кишки спорами токсигенных штаммов *C. difficile* (эндогенных, обитавших в толстой кишке или попавших

туда экзогенно) с последующим активным ростом и переходом в вегетативные формы микроорганизма. Передача *C. difficile* происходит чаще фекально-оральным путем, обычно после транзитной контаминации в условиях лечебных учреждений или переноса инфекции социальными работниками в амбулаторных условиях. К факторам риска развития заболевания относят пожилой возраст, тяжелые коморбидные состояния, длительное пребывание в стационаре, лечение антимикробными и иммуносупрессивными препаратами, химиотерапию [2, 5].

**Диагноз *C. difficile*-ассоциированной инфекции** должен ставиться на основании клинико-лабораторно-инструментальной оценке. Прежде всего появления диареи, характеризующейся как 3 и более эпизода неоформленного стула в течение суток или нескольких часов. В стуле могут появиться патологические примеси — слизь и скрытая кровь. Мелена или явная кровь в кале возникают редко и характеризуют, как правило, другие патологические состояния либо ассоциируются с крайне тяжелым течением клостридиальной инфекции — псевдомембранозным колитом. Рутинное исследование на клостридиальную инфекцию всех госпитализированных больных нецелесообразно. Однако в случае появления диареи положительный результат тестирования на токсигенный штамм *C. difficile* или выявление токсинов подтверждают диагноз *C. difficile*-ассоциированной инфекции. Диагноз может быть поставлен только на основании типичной фиброколоноскопической (развития контактной кровоточивости, эрозий, язв, псевдомембранозного колита) или гистологической картины. Такие же критерии используются и для диагностики рецидива инфекции [2].

Клинические проявления ААД варьируют от боли в животе и диареи легкой степени до профузной водянистой диареи и псевдомембранозного колита. В нашем стационаре на фоне частого использования ванкомицина для лечения инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами метициллин-резистентного стафилококка — MRSA, в последнее время участились случаи атипичного течения псевдомембранозного колита. Одним из примеров может служить история болезни 82-летней пациентки Ш., доставленной к нам в стационар после травмы с переломом шейки бедра. В связи с обострением коморбидной бронхолегочной патологии пациентке был назначен цефтриаксон парентерально в сочетании с кларитромицином перорально сразу при поступлении. На фоне лечения антибиотиками состояние пациентки ухудшилось. На 4-е сутки возникла гектическая лихорадка, выросла интоксикация, что послужило причиной смены антибиотиков каждые 72 часа (ампициллин/сульбактам, имипенем, ванкомицин, тинидазол). На фоне лечения антибиотиками «резерва» пациентка продолжала лихорадить, нарастал лейкоцитоз, появился сдвиг лейкоцитарной формулы

до юных форм. На 12-е сутки лейкоцитоз составил  $53 \times 10^9/\text{л}$ , на 14-е —  $76 \times 10^9/\text{л}$ . Смерть больной наступила на 16-е сутки пребывания в стационаре от развившейся полиорганной недостаточности вследствие интоксикации, обусловленной тотальным фибринозным (псевдомембранозным) колитом с токсической дилатацией толстой кишки. Отсутствие в клинической картине заболевания выраженного диарейного синдрома (3–4 раза в сутки неоформленный стул без примеси крови) способствовало несвоевременной диагностике и неадекватной тактике ведения крайне тяжелого варианта ААД — *C. difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита [1].

Частота жизнеугрожающих осложнений *C. difficile*-ассоциированного колита, таких как кишечная непроходимость, перфорация, фульминантный колит, токсический мегаколон и летальный исход, возросла в течение последних 10–15 лет. Вероятно, этому способствовали появление новых вирулентных штаммов *C. difficile*, старение населения и широкое применение антибиотиков широкого спектра действия [6–8]. Новый гипервирулентный штамм *C. difficile* NAP1 (North American pulsed-field type 1) тип VI риботип 027 по полимеразной цепной реакции (ПЦР) ответствен за развитие нескольких вспышек инфекции в США, Канаде и Европе [9]. Повышение вирулентности штамма NAP1/BI/027 может быть обусловлено делецией 1-й пары в позиции 117 гена *tcdC*, что приводит к усилению способности к спорообразованию, повышению продукции токсинов А и В и, возможно, бинарного токсина. С июня 2008 года вспышки инфекции штамма *C. difficile* NAP1/BI/027 типа были зарегистрированы в 9 европейских странах, а спорадические случаи заболевания — в 6 странах [10].

Другие штаммы, в том числе риботипы 001, 053, 106 и 078, также ассоциировались со вспышками клостридиальной инфекции с высокой летальностью в различных странах. Новый гипервирулентный тип 078 штамм стал причиной тяжелой внебольничных инфекций, вызванных *C. difficile*, в Бельгии, Нидерландах, Северной Ирландии и Шотландии [2, 5]. Эпидемических данных по частоте встречаемости гипервирулентных штаммов в России пока не представлено. Однако, учитывая высокий уровень туристической активности россиян, можно ожидать появления новых штаммов в ближайшее время в нашей стране.

В то же время в Великобритании в последние годы отмечается снижение частоты инфекции *C. difficile*. Так, в 2007 году среднее количество сообщений о клостридиальной инфекции в квартал составляло 13 875 случаев, в 2010 году снизилось на 54% (6341 сообщение), в 2011 году на 65% (4833 сообщения) и в 2012 году сократилось на 73% (3708 сообщений). По мнению экспертов, данное снижение частоты инфекции *C. difficile* в Великобритании, частично обусловлено мерами, направленными на усиление надзора за назначением антибиотиков,

и вытекающим из этого улучшением контроля инфекций [10].

Особую проблему составляют рецидивы инфекции *C. difficile*. Частота рецидивов достигает 20%. После возникновения первого рецидива вероятность развития повторных эпизодов клостридиальной диареи в течение нескольких ближайших лет достигает 50–60%. При этом степень тяжести и риск развития осложнений значительно повышаются с каждым рецидивом [11].

## ПРОФИЛАКТИКА ААД

Оптимизация политики назначения антимикробных препаратов (antimicrobial stewardship program) на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам является глобальной стратегией по предотвращению ААД. Необходимо избегать необоснованного назначения антимикробных препаратов, в особенности клиндамицина, цефалоспоринов и фторхинолонов, использовать минимально достаточные дозы и сочетания антимикробных препаратов, четко определять длительность курса лечения [3]. Исследования показали, что после эпизода клостридиальной диареи на коже больного сохраняются споры бактерии до двух недель. Важным условием предотвращения нозокомиальных вспышек клостридиальной диареи является соблюдение правил гигиены, использование одноразовых перчаток работниками здравоохранения, контактирующими с больным диареей. В отношении уничтожения спор *C. difficile* наиболее действенным методом является мытье рук с мылом и водой [2].

Результаты метаанализа А. Avadhani свидетельствуют о целесообразности одновременного назначения антибиотика и пробиотика с целью профилактики ААД. Такой подход приводит к статистически значимому снижению относительного риска развития ААД на 44%, а клостридиальной диареи — на 71% [12]. Для предотвращения одного случая ААД необходимо назначить пробиотик вместе с антибиотиком 8 пациентам (NNT = 8), что считается приемлемой стратегией с позиций фармакоэкономики [13].

К пробиотикам относят живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина. Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами [14]. Пробиотический штамм классифицируется родом, видом и альфанумерологическим названием. Пробиотики могут быть включены в состав различных продуктов питания, лекарственных препаратов и пищевых добавок.

**Эффективность пробиотика** при одновременном назначении с антибиотиком определяется резистентностью конкретного штамма к антимикробному препарату. С одной стороны, пробиотические

штаммы не должны уничтожаться антибиотиками, с другой стороны, в целях безопасности согласно «Рекомендациям Европейского управления по безопасности продуктов питания (EFSA) по оценке чувствительности бактерий к антибиотикам, имеющим медицинское и ветеринарное значение» штамм пробиотика должен сохранять чувствительность по крайней мере к двум антибиотикам, имеющим клиническое применение [15]. Опубликованы результаты европейских исследований, соответствующие критериям EUCAST и CLSI по определению чувствительности промышленных пробиотических штаммов (34 штамма *Bifidobacterium spP.* и *Lactobacillus spp.*, 21 штамм микроорганизмов, используемых для ферментирования молочных продуктов), продемонстрировавшие чувствительность большинства штаммов к наиболее часто назначаемым антибиотикам [16]. В этой связи вероятность сохранения жизнеспособность поликомпонентных пробиотиков, содержащих несколько симбиотических штаммов бактерий разных видов или грибковых пробиотиков, возрастает.

## ЛЕЧЕНИЕ ААД

При появлении диарейного синдрома необходимо **избегать назначения антидиарейных** антиперистальтических препаратов. Антибиотики должны быть отменены, если позволяет клиническая ситуация.

В большинстве случаев, включая легкое течение инфекции, вызванной *C. difficile* (частота дефекации менее 4 раз в сутки, нет симптомов тяжелого колита), ААД разрешается самостоятельно после отмены системного антибиотика. Если антибиотик нельзя отменить, целесообразно, следуя результатам бактериологического исследования, или на основании логически опосредованного решения сузить спектр антимикробных препаратов.

Для лечения инфекции *C. difficile* применяется ограниченный перечень антимикробных препаратов. Эффективность различных подходов сравнивалась в ходе метаанализа 15 рандомизированных контролируемых исследований, включившего 1152 пациентов, получавших лечение метронидазолом, нитазоксанидом, рифаксимин, фидаксомицином, бацитрацином, рифампицином, фузидиевой кислотой, ванкомицином или тейкопланином. Ни один из препаратов, кроме тейкопланина, не был лучше ванкомицина [17]. В международные рекомендации по лечению клостридиальной диареи включены метронидазол и ванкомицин [2, 5].

Метронидазол абсорбируется в тонкой кишке, затем экскретируется в желчь и попадает в воспаленную толстую кишку. Дозы ниже 1500 мг в сутки оказались менее эффективными в связи с плохим накоплением в кишке. Резистентность *C. difficile* к метронидазолу встречается редко. Недостаточная эффективность скорее связана с особенностями фармакокинетики препарата. Большой

эффективностью обладают антибиотики группы гликопептидов: тейкопланин (не зарегистрирован в РФ) и ванкомицин, который не абсорбируется из кишечника.

**Лечение первого эпизода и первого рецидива инфекции**, вызванной *C. difficile*, определяется тяжестью клинических проявлений.

**При легком и среднетяжелом течении** предпочтение отдается метронидазолу 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10–14 дней. При невозможности перорального приема метронидазола препарат можно вводить внутривенно по той же схеме. Ответ на терапию развивается, как правило, после 3 суток приема препарата. Критериями эффективности является урежение частоты дефекации и нормализация консистенции стула.

**В тяжелых случаях течения колита** (лихорадка выше 38,5 °С, ознобы, лейкоцитоз свыше  $15 \times 10^9$  /л, палочкоядерные лейкоциты более 20% всех лейкоцитов, повышение базового уровня креатинина свыше 50%, сывороточный альбумин менее 3 г/дл) лечение проводится ванкомицином по 125 мг 4 раза в сутки [2, 5]. Содержимое флакона в виде разведенного раствора назначается для приема внутрь. Длительность терапии составляет 10–14 дней.

**В случае тяжелого осложненного течения** заболевания (лейкоцитоз более  $35 \times 10^9$  /л или менее  $2 \times 10^9$  /л, нестабильная гемодинамика, септический шок, симптомы перитонита, полиорганная недостаточность), назначается комбинированная терапия: ванкомицин и метронидазол. Ванкомицин по 500 мг 4 раза в сутки перорально. Кроме ванкомицина назначается метронидазол 500 мг 3 раза в сутки внутривенно. В случае развития явлений кишечной непроходимости к схеме лечения добавляется ректальное введение ванкомицина каждые 6 часов по 500 мг в 100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида для инъекций. Длительность терапии составляет 10–14 дней [2, 5].

Лейкоцитоз свыше  $50 \times 10^9$  /л является **неблагоприятным прогностическим признаком** и сопряжен с высокой летальностью. В ряде случаев рассматривается вопрос о субтотальной колэктомии.

**При рецидивах клостридиальной диареи** после повторного проведения основного курса лечения может быть назначен рифаксимин перорально в дозе 400 мг 2 раза в сутки на 2 недели. В случаях частых рецидивов существуют доказательства целесообразности сочетания высоких доз ванкомицина с пробиотиком *Saccharomyces boulardii*. Однако назначение сахаромикет может вызывать фунгемию у пациентов с иммунодефицитом, центральным венозным катетером пациентов, находящихся в критических состояниях, что требует взвешенного подхода [2, 18].

Еще один метод профилактики рецидивов инфекции *C. difficile* — «фекальная трансплантация» — рассматривается в качестве эффективно и безопасного. Больному проводится инстилляция каловых масс, полученных от здоровых

доноров [19]. Такой метод лечения требует дальнейшого изучения.

В настоящее время проходят клиническую апробацию моноклональные человеческие антитела к токсинам *C. difficile*, связывающие токсины А и В. Возможно, такой подход окажется эффективным для предотвращения рецидивов инфекции [20].

**В заключение следует подчеркнуть то, что первичная профилактика ААД пробиотиками является разумной стратегией, но, к сожалению,**

**не может гарантировать сохранения нормально-го микробиоценоза кишки и колонизационной резистентности микробиоты, хотя достоверно снижает риск осложнений антимикробной терапии. Назначение антибиотиков должно строго регламентироваться показаниями при явной или предполагаемой инфекции, и лишь в некоторых случаях (периоперационная профилактика, профилактика инфекционного эндокардита и др.) препараты могут быть использованы с целью профилактики.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Н. В. Антибиотикоассоциированная диарея: патогенез, лечение // Врач. — 2013. — № 1. — С. 25–40.
2. Surawicz C. M., Brandt L. J., Binion D. G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108, № 4. — P. 478–498.
3. Deshpande A. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis // J. Antimicrob. Chemother. — 2013. — Vol. 68, № 9. — P. 1951–1961.
4. Aagaard K., Petrosino J., Keitel W. et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matter // FASEB J. — 2012.
5. Stuart H. C. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2010. — Vol. 31, № 5. — P. 431–455.
6. Gravel D., Miller M., Simor A. et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian nosocomial infection surveillance program study // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 48. — P. 568–576.
7. Ricciardi R., Rothenberger D. A., Madoff R. D., Baxter N. N. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States // Arch. Surg. — 2007. — Vol. 142. — P. 624–631.
8. Redelings M. D., Sorvillo F., Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999–2004 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 13. — P. 1417–1419.
9. Kuijper E. J. et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR Ribotype 027 in Europe, 2008 // Eurosurveillance. — 2008. — Vol. 13, Issues 7–9. — URL: www.eurosurveillance.org.
10. Lessa F. C., Gould C. V., McDonald L. C. Current status of *Clostridium difficile* Infection // Clin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 55. — S65–70.
11. Hu M. Y., Katchar K., Kyne L. et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. — P. 1206–1214.
12. Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis // J. Am. Acad Nurse Pract. — 2011. — Vol. 23, № 6. — P. 269–274.
13. Videlock E. J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea // Aliment Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 35, № 12. — P. 1355–1369.
14. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline World Gastroenterology Organization [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.worldgastroenterology.org/> (дата обращения: октябрь, 2011).
15. Technical guidance prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on the update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance // The EFSA J. — 2008. — Vol. 732. — P. 1–15.
16. D'Aimmo M. R., Modesto M., Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium spP.* isolated from dairy and pharmaceutical products // Int. J. Food Microbiol. — 2007. — Vol. 115, № 1. — P. 35–42.
17. Nelson R. L. et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — Vol. 7. — P. 9. CD004610.
18. Enache-Angoulvant A., Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41. — P. 1559–1568.
19. Aas J, Gessert C. E., Bakken J. S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // Clin Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36. — P. 580–585.
20. Babcock G. J., Broering T. J., Hernandez H. J. et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters // Infect. Immun. — 2006. — Vol. 74. — P. 6339–6347.