

ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А. И. Дядыка

Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный КОЛИТ

Доцент В. Б. Гнилицкая

Доцент А.Л.Христуленко

Доцент Е.Л.Стуликова

Доцент Н.В.Мальцева


Донецк 2021

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) определяется как не связанная с другими причинами диарея (не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух 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%.

Заниженные показатели распространенности в общей популяции объясняются толерантным отношением врачей и пациентов к этому феномену, особенно в случае диареи легкой или средней степени тяжести.

Bauer M., Kuijper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1067–1079.



В ряде случаев диарея не является по происхождению инфекционной и обусловлена прямым или опосредованным влиянием антибактериальных средств на моторику кишечника и другие отделы пищеварительного тракта.

В качестве классического примера можно указать мотилиноподобное действие макролидов или развитие билиарного сладж-синдрома на фоне приема цефтриаксона.

При подобном развитии диареи клинические проявления исчезают после отмены антибиотика и не требуют специального лечения.

Для обозначения клинических форм ААД в последние годы
общепринято разделение на

- ААД без признаков колита,
- антибиотикоассоциированный колит
- псевдомембранозный колит.

В свою очередь, ААД, вызванная *Clostridium difficile*,
может быть разделена на

- диарею без колита,
- колит без псевдомембран,
- псевдомембранозный и фульминантный колит.

Число случаев внутрибольничного заражения *C. difficile* в последние
годы увеличивается во всем мире.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в 183
стационарах США, в структуре возбудителей инфекций, связанных с
оказанием медицинской помощи, *C. difficile* занимает первое место
(12,1%), опережая таких возбудителей, как *S. aureus* (10,7%), *K.
pneumoniae* (9,7%) и *E. coli* (9,3%)

Clostridium difficile-ассоциированная инфекция (CDI) — заболевание, ассоциированное с антибиотикотерапией, и развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium (Clostridioides) difficile*, чрезмерно размножающимися в кишечнике в результате применения антибиотиков широкого спектра действия.

Впервые *C. difficile* (анаэробные спорообразующие грамположительные бактерии) выделены в 1935 году Hall I. C. и O'Toole E.

В 1970 году Bartlett J. связал наличие этих возбудителей с возникновением колита, развившегося после применения клиндамицина.

Факторами патогенности, вырабатываемые *C. Difficile*, являются токсины А и В.

Токсин А —энтеротоксин, нарушающий барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин.

В большинстве случаев при ПМК поражение ограничено толстой кишкой. При тяжелых формах заболевания возможны системные осложнения, в том числе лихорадка, гипотензия и шок.

В экспериментах на животных показано, что это связано с системным распространением токсинов.

Регистрируемые в последние годы внутрибольничные вспышки инфекции *C. difficile* связаны с BI/NAPI-штаммом и характеризуются более тяжелым течением патологического процесса.

Недавно описанный новый штамм *C. difficile* BI/NAPI(продемонстрировал 16–23-кратное усиление продукции токсинов А и В по сравнению с прежними штаммами), при инфицировании которым отмечается более тяжелое течение болезни. Указанный штамм способен продуцировать бинарный токсин, патогенетическая роль которого изучается.

Особенностью штамма является его высокая резистентность к фторхинолонам, в связи с чем терапия фторхинолонами рассматривается как ведущий фактор риска при оценке вероятности развития ААД, вызванной *C. difficile* BI/NAPI.

Clifford L., McDonald et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2442–2249.

Loo V. G. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2433–2441.

Факторами риска CDI являются :

- текущая или недавняя (до 2 мес.) антибактериальная терапия:
 - клиндамицин,**
 - цефалоспорины (особенно третьего поколения),**
 - аминопенициллины,**
 - фторхинолоны,**
 - карбапенемы**
- госпитализация (особенно >4 нед.) или пребывание в центре медицинского долгосрочного ухода
 - возраст >65 лет,
- тяжелые сопутствующие заболевания (в особенности, многочисленные),
- использование ингибиторов протонной помпы.

Пути передачи: -фекально-оральный.

Инкубационный период до 2 мес.;

Больной заразен в течении болезни и бессимптомного выделения *S. difficile* с калом (носительство- встречается в 1,9–4%).

Клиническая картина *C. difficile*-инфекции может различаться в зависимости от степени тяжести заболевания.

Типичные проявления — водянистый стул, боли в животе и субфебрильная температура.

Выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую форму CDI.

Симптомы обычно возникают на 5–10-е сут от начала лечения антибиотиками, хотя описаны случаи появления симптомов на 2-е сут терапии, а также в поздние сроки (до 10 нед после прекращения антибактериальной терапии).

Лёгкая форма заболевания характеризуется диареей и незначительной болью в животе.

Диарея при данном клиническом варианте (AAD без колита) обусловлена нарушением состава и функции нормальной кишечной флоры без пролиферации патогенных микробов.

Пальпация живота может быть чувствительной, отмечается невыраженный метеоризм. Воспалительные изменения в крови отсутствуют.

C. difficile-ассоциированные диареи, характеризующиеся умеренными абдоминальными болями и диареей до 4 раз/сут без общих симптомов и лабораторных сдвигов, не требуют специфической антибактериальной терапии.

При такой клинической картине, как правило, диарея разрешается после отмены антибиотиков и/или терапии пробиотиками.

Среднетяжёлая форма CDI характеризуется развитием диареи, частота стула может достигать 10 раз в сутки, отмечается повышение температуры до 38 град С.

У пациента с сопутствующими заболеваниями, особенно в послеоперационном периоде, CDI может значительно ухудшить состояние и прогноз на выздоровление.

Чёткие критерии, позволяющие отличить её от лёгкой и тяжёлой форм, отсутствуют.

Тяжелые формы

Более тяжелым вариантом является *C. difficile*-ассоциированный колит, который может протекать в форме колита без псевдомембран либо псевдомембранозного колита.

***C. difficile*-ассоциированный колит без псевдомембран** протекает по типу системного процесса с лихорадкой, интоксикацией, абдоминалгией, тошнотой, рвотой, с жидким водянистым стулом до 20 раз/сут и признаками дегидратации.

Колит может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, обезвоживанию, вплоть до развития судорог.

Псевдомембранозный колит наиболее тяжелая форма диареи с острым течением, для которой характерно возникновение серо-желтых бляшек (псевдомембран) на поверхности слизистой оболочки толстой кишки,

манифестирует такими же симптомами, но при колоноскопии обнаруживают псевдомембраны.

Отсутствие диареи у данной группы больных может свидетельствовать о развитии молниеносной формы CDI.

Фульминантный колит

Наиболее тяжелая форма *C. difficile*-ассоциированного колита — фульминантный колит, который регистрируют в 2–3% случаев.

Он ведет к таким серьезным осложнениям, как

- токсическая дилатация ободочной кишки
- паралитическая кишечная непроходимость;
- перфорация ободочной кишки и перитонит; сепсис
- отеки вследствие гипоальбуминемии в результате потерь белка в кишечнике.

При обследовании пациентов с фульминантным *C. difficile*-ассоциированным колитом обращает на себя внимание выраженная абдоминальная боль, вздутие живота, обезвоживание, гипотония, высокая лихорадка, возбуждение либо угнетение сознания.

Следует подчеркнуть, что токсин А обладает прямым токсическим эффектом на центральную нервную систему, что определяет развитие тяжелой энцефалопатии у пациентов с псевдо-мембранозным колитом.

Диагностика.

ААД, в т. ч. *C. difficile*-ассоциированные диарея/колит, должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие 2 мес.

В дополнение к клиническим признакам должны быть оценены результаты лабораторных тестов, подтверждающие наличие клостридиальной инфекции.

Лабораторные исследования: в тяжелых случаях лейкоцитоз в периферической крови (до 15000–16000 на 1/мм³), электролитные нарушения, типичные для диареи (гипокалиемия и др.) , гипопроteinемия, гипоальбуминемия, анемия, повышение уровня С-реактивного белка, редко- увеличение концентрации креатинина

Микробиологические исследования :

При классическом бактериологическом исследовании можно выделить и идентифицировать *C. difficile*. Но без последующего определения продукции токсинов данный метод не позволяет отличить бессимптомное носительство нетоксигенного штамма от *C. Difficile* - инфекции.

Рациональным является применение тест-систем для выявления глутаматдегидрогеназы (ГДГ) - антигена *C. Difficile*.

Все штаммы продуцируют высокие уровни ГДГ и ее считают высокочувствительным антигенным маркером этой инфекции.

Наиболее эффективным методом диагностики является идентификация возбудителя в кале путем детекции токсинов А и В *C. difficile* при помощи иммуноферментного и иммунохроматографического анализа и бинарного токсина методом ПЦР.

Тест-системы для определения токсина А позволяют осуществить диагностику *C. difficile*-ассоциированных диарей/колита с показателями специфичности и чувствительности, составляющими 75 и 85%, соответственно.

Предложены тест-системы для одновременного определения токсинов А и В, преимуществом которых является более точная иммунологическая диагностика инфекции, поскольку от 0,2 до 48% штаммов являются А-токсиннегативными, но В-токсинпозитивными.

Эндоскопическая диагностика

Эндоскопическое исследование позволяет оценить выраженность морфологических изменений в кишечнике.

В тяжелых случаях заболевания при эндоскопическом исследовании отмечают диффузную гиперемию и отечность слизистой оболочки с утолщением стенки кишки.

На поверхности обнаруживают характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета (псевдомембраны) от 2 до 10 мм в диаметре, довольно равномерно покрывающие слизистую оболочку прямой кишки, дистального отрезка сигмовидной кишки, а у $\approx 30\%$ больных — только правую половину ободочной кишки, имеющие тенденцию к слиянию при прогрессировании процесса.

Гистологическое исследование выявляет, что псевдомембраны состоят из фибрина, слизи, эпителиального детрита, разрушенных нейтрофилов.

Эндоскопическая диагностика *C. difficile*-ассоциированного колита представляет опасность ввиду высокого риска перфорации кишки при проведении процедуры, особенно при тяжелых формах поражения

Во время обследования необходимо сделать забор биоптатов слизистой оболочки для **гистологического исследования**.

Как правило, эндоскопию проводят при необходимости экстренного подтверждения диагноза, при илеусе, а также для исключения других жизнеугрожающих заболеваний кишечника.

При компьютерной томографии органов брюшной полости стенка поражённого отдела кишечника утолщена, в случае развития токсического мегаколон резко увеличен диаметр кишки, стенка при этом истончена.

Могут наблюдаться увеличенные лимфатические узлы брыжейки

Лечение.

У значительного числа пациентов ААД протекает в легкой, самостоятельно разрешающейся форме, в связи с чем не требует специфического лечения и купируется после отмены антибиотиков и/или проведения симптоматического лечения, включающего восполнение жидкости и электролитов.

Рекомендуется прекратить прием антибиотиков и не применять антиперистальтические и антисекреторные средства, способствующие развитию *C. difficile*-ассоциированного колита.

При наличии бессимптомного носительства *C. Difficile* специфического лечения не требуется.

В тех случаях, когда заболевание протекает с явными признаками колита, возникает необходимость в проведении антибактериальной терапии, активной против *C. difficile* .

С целью коррекции нарушений микрофлоры кишечника на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии применяют пробиотики, в частности, *Saccharomyces boulardii* проявляют свою эффективность в лечении CDI.

Лечение пробиотиками начинают после курса антибактериальной терапии и продолжают до 3 мес.

Лечение пробиотиками без применения антибиотиков рекомендовано в легких случаях ААД, протекающей без признаков колита.

При умеренной и тяжелой формах ААД, в т. ч. вызванной клостридией, пробиотики рассматривают в качестве дополнения к стандартной терапии *C. Difficile* - ассоциированных диареи/колита.

Bricker E. et al. Antibiotic treatment for *C. difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD004610.

Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile* associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gen. Med.* Dove Press, – 2016. – № 9. – P. 27–37

Suhorukova M. V., Timohova M. V., Jejdel'shtejn V., Kozlov R. S. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;

Препаратом первого ряда для лечения *C. difficile*- ассоциированных диареи/колита **легкой** и средней степени тяжести является метронидазол, который необходимо принимать энтерально.

Доза метронидазола составляет 500 мг 3 раза в день;

Курс лечения — 10–14 дней.

Эффективность лечения должна быть оценена через 3–5 сут.

Критерии эффективности терапии:

- урежение стула,
- улучшение его консистенции,
- улучшение общего состояния пациента,
- положительная динамика клинических и лабораторных показателей, отсутствие новых признаков прогрессирования болезни.

При отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день per os в течение 10 дней.

После достижения клинического эффекта полная нормализация стула может потребовать нескольких недель и даже месяцев.

При наличии у пациента с легкой формой ПМК дополнительных факторов риска, таких как возраст старше 65 лет, проведение иммуносупрессии, лечение антисекреторными препаратами, тяжелые сопутствующие заболевания, стартовую терапию следует проводить в соответствии с рекомендациями для тяжелой формы заболевания.

Пациентам с **тяжёлой формой** CDI изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней.

Ухудшение состояния пациента с возникновением гипотонии, гипертермии выше 38,50 С, задержки стула, выраженном вздутии живота, изменении сознания, лейкоцитозе свыше 15×10^9 или лейкопении ниже 2×10^9 , повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности требует перевода в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения.

В отделении интенсивной терапии наряду с инфузионной терапией назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно.

При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день.

Многие авторы отмечают, что эффективность низких и высоких доз ванкомицина сравнима.

Особенностью фармакокинетики этого препарата при энтеральном введении является его высокая концентрация в полости кишечника в связи с низкой абсорбцией и всасываемостью.

С этим связана и сравнительно хорошая переносимость ванкомицина при энтеральном применении.

Allen S. J., Wareham K., Wang D. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013; doi: 10.1016/S0140-6736 (13)61218-0.

Tsutsumi L., Owusu Y., Hurdle J., Sun D. Progress in the Discovery of Treatments for *C. difficile* Infection: A Clinical and Medicinal Chemistry Review. *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – № 1(14). – P. 152–175.

В ряде стран в настоящее время используется препарат из группы макролидов – фидаксомицин, который демонстрирует высокие фекальные концентрации при минимальной системной абсорбции.

Рекомендуемые дозы фидаксомицин п/о 200 мг 2 x в день в течение 10 дней.

Ещё один препарат, который необходимо упомянуть, говоря о тяжёлых формах клостридиальной инфекции - тигециклин.

По своей химической структуре он относится к производным миноциклина, и является перспективным препаратом при лечении CDI у пациентов после неэффективной терапии первой линии.

Начальная доза препарата для взрослых составляет 100 мг и вводится в/в капельно в течение 30-60 мин., далее по 50 мг через каждые 12 ч.

Продолжительность терапии определяется тяжестью инфекции и реакцией больного на лечение и составляет в среднем 14 дней.

Eiland E. H., Sawyer A. J., Massie N. L. Fidaxomicin use and clinical outcomes for Clostridium difficile-associated diarrhea // Infectious diseases in clinical practice (Baltimore, Md.). – 2015. – Т. 23. – №. 1. – С. 32.

Mullane K. Fidaxomicin in Clostridium difficile infection: Latest evidence and clinical guidance. Ther. Adv. Chronic Dis. – 2014. – № 2(5). – P. 69–84.

Об эффективности лечения свидетельствует прекращение лихорадки в течение 24 ч, а диареи в течение 4–5 дней.

В более тяжелых случаях необходимо повторять обзорную рентгенографию органов брюшной полости с целью исключения токсического мегаколона.

После исчезновения клинической симптоматики, нет необходимости в выполнении контрольного исследования на наличие токсинов *C. difficile*.

Повторное появление симптомов через 3–21 дней после прекращения лечения метронидазолом или ванкомицином предполагает рецидив болезни.

Пациенты, у которых в анамнезе была CDI, должны знать, что они имеют высокий риск рецидива заболевания.

Применение антибактериальных препаратов у данной категории лиц должно происходить по строгим показаниям

Рецидивы

Рецидивы инфекции вполне ожидаемы, поскольку применяемые антибактериальные средства эффективны только в отношении вегетативных форм, в то время как споры *C. difficile* после прекращения антибактериальной терапии прорастают в вегетативные формы, которые вновь продуцируют экзотоксины, повреждающие слизистую оболочку ободочной кишки.

В этом случае речь идет о персистенции одного токсигенного штамма. Кроме того, возможно повторное заражение (реинфекция) пациента другими штаммами *C. difficile*.

Рецидивы обычно регистрируют через 2–8 нед после прекращения этиотропного лечения. При этом число рецидивов может достигать 6 и более (в литературе описан рекорд в 20 рецидивов). По мере развития рецидивов тяжесть заболевания не нарастает, а напротив, несколько ослабевает.

Частота рецидивов колеблется, по разным данным, от 15 до 55%, составляя в среднем 30%.

Рецидив

При рецидивах CDI следует использовать ванкомицин в дозировке 500 мг 4 раза в день, в течение 10 дней.

При развитии второго и последующих рецидивов ванкомицин назначают на 5—7-й неделе с постепенным снижением дозы и кратности приема. Такой режим терапии позволяет спорам *C. difficile* перейти в вегетативную форму, чувствительную к ванкомицину.

После третьего рецидива необходимо рассмотреть трансплантацию кишечной микробиоты, изолированной из кала здоровых лиц. Суспензию бактерий можно ввести через назокишечный зонд в двенадцатиперстную кишку или при помощи колоноскопии в правую половину ободочной кишки.

У 90 % больных наблюдается быстрое прекращение диареи и снижение риска рецидива инфекции.

В качестве дополнительного средства лечения можно рассмотреть применение рифаксимины.

Рифаксимин — производное рифамицина, плохо всасывающееся в кишечнике, что обеспечивает его высокую концентрацию в зоне поражения и лимитирует побочные эффекты.

Обладает широким спектром противомикробной активности, включая высокую активность в отношении *C. difficile*, включая токсигенные штаммы микроорганизма, вызывающие эпидемические вспышки.

В настоящее время препарат рассматривается как дополнительное средство при лечении рецидивов клостридиальной инфекции.

Хирургическое лечение

Показаниями к хирургическому лечению являются следующие осложнения *C. difficile*-ассоциированного колита:

- перфорация ободочной кишки,
- прогрессирование системного воспаления с развитием токсического мегаколона и кишечной непроходимости, несмотря на адекватную антибактериальную терапию.

Хирургическое лечение заключается в субтотальной резекции ободочной кишки .

Хирургическое лечение также рекомендуется рассмотреть при тяжелом течении болезни, если консервативная терапия, длящаяся 12–24 ч, неэффективна у больных в возрасте >65 лет или с сопутствующим язвенным колитом или болезнью Крона.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ