

ТЕМА

Ванкомицин в лечении псевдомембранозного колита (реферат)

Псевдомембранозный колит (ПМК) — редкое, но опасное заболевание, вызванное микробом *Clostridium difficile* (*C. difficile*). *C. difficile* — достаточно крупные (от 0,5–1,9 до 3,0–16,9 мкм) подвижные грамположительные бактерии, относящиеся к группе облигатных анаэробов (род *Clostridium*), образующие в неблагоприятных условиях овальные субтерминальные споры, которые устойчивы к нагреванию и способны к длительному (в течение нескольких лет) выживанию в аэробных условиях. Температурный оптимум роста вегетативных форм — 30–37 °С.

C. difficile широко распространены в природе, являясь постоянными обитателями кишечника многих видов животных (домашних и диких), а в некоторых случаях выявляются и в испражнениях здоровых людей различного возраста, включая новорожденных. Как показывают наблюдения, 3–6% здоровых людей являются носителями *C. difficile*. В стационарах частота выявления бактерионосителей *C. difficile* может быть выше. Здоровые дети первого года жизни, в том числе новорожденные, являются носителями *C. difficile* гораздо чаще — в 30–90%.

Несмотря на то что *C. difficile* не относятся к патогенным бактериям, тем не менее в определенных условиях они способны вызывать такие заболевания, как антибиотикоопосредованная диарея и ПМК.

Условия, необходимые для развития инфекции *C. difficile*, в том числе и ПМК:

- наличие источника инфицирования;
- пероральный прием антибиотиков или других групп препаратов, способных вызвать нарушение микробиотенноза кишечника;
- колонизация слизистой оболочки толстой кишки *C. difficile* и выработка экзотоксинов;
- индивидуальные факторы риска: возраст, предшествующие заболевания и госпитализации, длительность заболевания.

Хотя риск инфицирования при прямом контакте с бактериовыделителем или больным, как правило, невысок, однако длительный контакт может привести к развитию клинически манифестных форм инфекций, обусловленных *C. difficile*.

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что *C. difficile* не способны к длительному существованию в неизменной нормальной микроэкосистеме кишечника. Критическим фактором для развития инфекции *C. difficile*, в том числе и ПМК, является снижение колонизационной резистентности кишечника, в частности толстой кишки, как следствие нарушения микробиотенноза.

Антибиотикотерапия предшествует развитию ПМК в 60–85% случаях. ПМК развивается, как правило, либо непосредственно на фоне проводимой антибиотикотерапии, либо через 7–10 дней (в редких случаях позже) после прекращения антибиотикотерапии. Чаще всего развитие инфекции *C. difficile* отмечается на фоне приема цефалоспоринов III поколения, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина с клавулановой кислотой, фторхинолонов. Макролиды и рифамицин достаточно редко выступают в роли кофакторов в развитии инфекции *C. difficile*. Следует помнить, что ни доза, ни кратность, ни даже способ введения препарата не влияют на возможность развития инфекции *C. difficile*. Были случаи, когда даже однократное введение антибиотика приводило к развитию антибиотикоопосредованной диареи и ПМК. Согласно наблюдениям, ПМК развивается у амбулаторных больных при применении пероральных антибиотиков с частотой 1–3 случая на 100 тыс. больных, а среди госпитализированных пациентов частота развития ПМК составляет 1 на 100 (в зависимости от профиля стационара).

Кроме того, описаны случаи развития инфекции *C. difficile*, в том числе и ПМК, при применении химиотерапии, антинеопластических препаратов, иммуносупрессивной терапии, препаратов золота, нестероидных противовоспалительных препаратов, антидиарейных средств, нейролептиков. Нарушение микроэкологии кишечника, сопровождающееся колонизацией *C. difficile*, отмечается при обширных операциях на брюшной полости, длительном использовании назогастральных зондов и клизм, у пациентов реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии, при почечной недостаточности и некоторых других состояниях.

Практика показывает, что наиболее часто инфекция *C. difficile* выявляется в хирургических стационарах, особенно у больных, перенесших операцию на кишечнике. Данное обстоятельство может иметь только одно объяснение: помимо того что обширные хирургические операции сами по себе могут способствовать развитию инфекции *C. difficile*, такие больные более чем в 90% получают антибиотики широкого спектра действия как с целью лечения, так и профилактики. И все же примерно у 10–11% хирургических больных инфекция *C. difficile* развивается без предварительного применения антибиотиков.

Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются токсические субстанции, вырабатываемые *C. difficile*: токсин А (ТА) и токсин В (ТВ), которые *in vivo* проявляют синергизм действия.

ТА — это мощный энтеротоксин с цитотоксической активностью, вызывающий нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника за счет повреждения эпителиоцитов и активацию секреции жидкости в просвет кишечника. ТВ — в 1000 раз более мощный цитотоксин, чем ТА, однако его цитотоксический эффект обусловлен нарушением полимеризации внутриклеточных филаментов актина. Выявляемые в толстой кишке морфологические изменения слизистой оболочки обусловлены действием только токсинов, поскольку сами *C. difficile* не обладают инвазивными свойствами и, как правило, в подслизистый слой не проникают. Протяженность и глубина морфологических изменений, выявляемых в толстой кишке, обуславливают тяжесть течения инфекционного процесса.

Средний возраст заболевших составляет 58–60 лет, хотя развитие инфекции *C. difficile* принципиально не зависит от возраста больных. Исключение составляют новорожденные и дети в возрасте до 1 года, у которых развитие инфекции *C. difficile* является нетипичным (в данной возрастной группе в кишечном эпителии отсутствуют рецепторы для токсинов *C. difficile*).

Спектр **клинических проявлений инфекции *C. difficile*** варьирует в широких пределах: от бессимптомного носительства и самокупирующейся диареи — до тяжелого колита. ПМК представляет собой крайнюю форму проявления инфекции *C. difficile* с возможным рецидивирующим течением, часто неблагоприятным прогнозом и требует особо сложного лечения.

Факторы риска развития колита, обусловленного *C. difficile*:

- Возраст старше 65 лет
- Почечная недостаточность
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Злокачественные новообразования
- Прием блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов
- Поступление больных из других стационаров
- Пребывание больного в отделении интенсивной терапии

Типичными для ПМК являются жидкий стул, боль в животе и лихорадка. В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром (в дебюте заболевания выявляют в 100% случаев), который в отдельных случаях бывает единственным проявлением заболевания. Частота дефекаций в сутки достигает ≥5 раз, доходя иногда до 20–30. Стул, как правило, небольшого объема, водянистый, часто содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна. Диарея носит упорный характер и может сохраняться

до 8–10 нед. В отдельных случаях расстройство стула может носить перемежающийся характер, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся в течение 1–2 дней. Рвота отмечается достаточно редко и в более поздние сроки заболевания, свидетельствуя о тяжести его течения. Учитывая длительный и упорный характер диареи, у больных с ПМК часто выявляются тяжелые электролитные расстройства (гипокалиемия), гиповолемия, снижение уровня альбуминов в плазме крови, развитие отеков вплоть до анасарки, гипотензия.

Фактически одновременно с диарейным синдромом у больных отмечается боль в животе разной интенсивности, преимущественно спастического характера, выраженность которой усиливается при пальпации живота. Чаще всего боль не имеет четкой локализации и определяется по ходу кишечника.

В единичных случаях манифестация заболевания может начинаться с лихорадки. В большинстве случаев температура тела у больных с ПМК держится на фебрильных цифрах, однако в последние годы участились случаи заболевания, при которых регистрируется гектическая лихорадка, превышающая 40 °С.

Характерным для ПМК является достаточно выраженный лейкоцитоз периферической крови, достигающий 15·10⁹/л, а в ряде случаев выявляются даже лейкомоидные реакции, при которых количество лейкоцитов может достигать 40·10⁹/л. Имеются отдельные наблюдения, когда ПМК у больных развивается на фоне лейкопении. Как правило, лейкопения регистрируется у больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей. Течение ПМК у этих пациентов исключительно тяжелое и часто носит фульминантный характер с развитием бактериемии. Именно фульминантное течение ПМК представляет наибольшую трудность относительно диагностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики, поскольку в этом случае наблюдается комбинированное поражение толстой и тонкой кишки.

Для фульминантного течения ПМК характерно быстрое прогрессирование процесса. Диарейный синдром, являющийся ключевым для антибиотикоопосредованной диареи, при фульминантном течении ПМК может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируют запор и признаки кишечной непроходимости. У этих пациентов выявляют признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 38,4 °С. При компьютерной томографии брюшной полости выявляется асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки. Несмотря на отчетливые клинические признаки «острого живота», свободный воздух в брюшной полости не определяется. Летальность при фульминантном течении ПМК достигает 58%.

ПМК может осложняться развитием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки с развитием перитонита, инфекционно-токсическим шоком.

Рецидивирующее течение ПМК отмечается в 20% у больных с первично установленным диагнозом после проведения стандартной антибиотикотерапии. Для больных, у которых выявлен хотя бы один рецидив, риск рецидивирующего течения ПМК возрастает до 45–68%. Механизм формирования рецидивирующего течения ПМК до сих пор до конца не выяснен. Полагают, что основной причиной является неполная санация кишечника от спор *C. difficile*, хотя не исключается возможность реинфицирования.

Факторы риска развития рецидивирующего течения ПМК:

- Наличие в анамнезе предшествующих эпизодов диареи, обусловленной *C. difficile*
- Заболевания, обусловленные 1 или 2 типом штамма *C. difficile*
- Длительные курсы антибиотикотерапии в анамнезе при лечении других инфекционных заболеваний
- Женский пол
- Начало заболевания весной

Диагностика инфекции *C. difficile* является сложной проблемой. Выделение возбудителя хоть и представляется важным, но имеет второстепенное значение в связи с медленным ростом бактерий. Важнейшим методом верификации диагноза ПМК является выявление токсинов *C. difficile* в стуле. Токсигенные штаммы *C. difficile*, вызывающие развитие ПМК, вырабатывают, как правило, оба токсина, однако золотым стандартом в диагностике ПМК может служить определение ТВ при тестировании культуры клеток, которое представляет собой наиболее чувствительный метод. В последние годы разрабатываются методы полимеразной цепной реакции как альтернатива цитотоксическому тесту.

Не утратили своего диагностического значения эндоскопические методы. Патологические изменения локализуются преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, и для их выявления достаточно провести сигмоидоскопию, однако у 1/3 больных патологические изменения локализуются только в проксимальном участке толстой кишки; в этом случае требуется проведение колоноскопии. Тонкая кишка также может вовлекаться в патологический процесс, однако данный факт выявляется только на аутопсии. При сигмоидоскопии и колоноскопии отмечают диффузную гиперемию и отечность слизистой оболочки кишечника с утолщением стенки кишки, хотя в стенке кишки выявляется незначительная воспалительная реакция, а в подслизистом слое — скопление лимфоцитов. На поверхности выявляют характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета в диаметре от 2 мм до ≥2 см, покрывающие язвы слизистой оболочки кишечника. Эти бляшки могут сливаться, образуя псевдомембранные поля. Псевдомембраны выявляются между прямой кишкой и левым изгибом ободочной кишки, но может поражаться и поперечная ободочная кишка.

При установлении диагноза **ПМК лечение** начинают незамедлительно. Прежде всего, если заболевание развилось на фоне антибиотикотерапии, необходима ее отмена. Характер и объем проводимых терапевтических мероприятий у пациентов с инфекцией *C. difficile* определяются клиническим вариантом заболевания. Асимптоматическое носительство, как правило, не требует специальных методов лечения.

Проводимая больным ПМК терапия преследует две основные цели: во-первых, необходимо купировать воспалительный процесс в кишечнике и, во-вторых, санировать кишечник от спор *C. difficile*.

Несмотря на то что антибиотики чаще всего служат причиной развития инфекции *C. difficile*, именно антибактериальная терапия является неотъемлемой частью стандартной базисной терапии ПМК, проведение которой ограничивает колонизацию кишечника *C. difficile* и купирует воспалительные изменения в кишечнике. Базисная антибактериальная терапия способствует достаточно быстрому купированию клинических проявлений заболевания: нормализация температуры тела наступает, как правило, уже в течение 24–48 ч, а частота и характер стула восстанавливаются на 1–13-й день (в среднем — 4,5 дня). У больных с фульминантным течением ПМК базисная терапия часто оказывается малоэффективной, поэтому в таких случаях проводят хирургическое лечение.

Обязательным условием проведения этиотропной терапии у больных с ПМК является энтеральное введение антибиотиков, поскольку при парентеральном их введении в кишечнике не создается достаточной концентрации и санация организма не наступает.

C. difficile in vitro проявляют различную чувствительность к антибиотикам, однако наиболее стабильная чувствительность наблюдается к ванкомицину и метронидазолу. В качестве базисной антибактериальной терапии можно применять и бацитрацин, однако в силу вариабельности и нестабильности фармакологического эффекта относительно *C. difficile* предпочтение отдают метронидазолу и ванкомицину. Несмотря на то что ванкомицин обычно назначают в дозе по 500 мг, проведенные исследования показывают, что дозы 125 мг 4 раза в сутки бывает вполне достаточно для купирования воспаления. Прием ванкомицина предпочтителен в тяжелых случаях ПМК. Курс лечения антибиотиками составляет 10 дней. Если невозможен пероральный прием препаратов, их вводят через назогастральный зонд. В редких случаях, при тяжелом течении ПМК, возможно комбинированное применение ванкомицина (*per rectum*) и метронидазола (внутривенно), но следует помнить, что внутривенное введение препаратов менее эффективно.

По материалам публикации Малова В.А. и соавт. (Лечащий врач, 1999, 2–3), предоставленной компанией «ТЕВА УКРАИНА».

□