

Псевдомембранозный колит и антибиотикоассоциированная диарея: принципы диагностики и лечения

А.К. Дуда, Н.В. Окружнов

Дуда Александр Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Окружнов Николай Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Актуальность проблемы

Псевдомембранозный колит (ПМК) — редкое, но достаточно опасное заболевание, вызываемое спорообразующей анаэробной бактерией *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Несмотря на то что клинические проявления ПМК весьма вариабельны, чаще всего у больных отмечают длительную диарею, интоксикацию, боль в животе и изменения лабораторных показателей — повышенный лейкоцитоз на фоне антибиотикотерапии.

Широкое и не всегда обоснованное применение антибиотиков нередко приводит к развитию осложнений — аллергических и токсических реакций, дисбактериоза и др. (Бондаренко В.М. и соавт., 1995; Ерюхин И.А. и соавт., 1997; Шульпекова Ю.О., 2007). Достаточно часто сталкиваясь с проблемой диареи на фоне или после окончания применения антибиотиков, врачи и пациенты склонны связывать ее появление с развитием дисбиоза (рис. 1, 2). Последний может сопровождаться суперинфекцией и клинически значимой активацией условно-патогенных энтеробактерий с развитием колита и энтероколита. В зарубежной литературе такие нозологические формы описаны как «нозокомиальный колит», «антибиотикоассоциированный колит» или «колит, ассоциированный с *C. difficile*».

Диарея развивается у 10% пациентов, получающих антибиотики, но ПМК — только в 1% случаев (de Lalla F. et al., 1989; Ерюхин И.А. и соавт., 1997). До 20% всех антибиотикоассоциированных диарей и 90–100% ПМК обусловлено *C. difficile*-инфекцией (Малов В.А. и соавт., 1996). *C. difficile* является возбудителем наиболее тяжелых форм данного осложнения, вплоть до развития фульминантного колита и токсической дилатации толстого кишечника.

К факторам риска относят повторные очистительные клизмы, длительное использование назогастрального зонда, оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, продолжительное пребывание пациентов в стационаре (Демин А.А., Руднов В.А., 2007). В то же время установлено, что диарея и колит, обусловленные *C. difficile*, могут развиваться не только в стационаре, но и в ам-

булаторных условиях при применении антибиотиков широкого спектра действия.

Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, удельный вес внутрибольничных инфекций, обусловленных *C. difficile*, постоянно растет. Наиболее убедительными выглядят показатели в тех странах, где налажена соответствующая лабораторная диагностика. Так, канадские исследователи М.А. Alfa и соавторы (1998) показали, что наиболее серьезная проблема антибиотикоассоциированного колита существует в больницах с количеством коек >200, в которых частота *C. difficile*-инфекций составляет 30,8–40,3 на 100 тыс. больных. Согласно наблюдениям А. Stergachis и соавторов (1984), ПМК у амбулаторных больных при применении антибиотиков *per os* развивается с частотой 1–3:100 тыс., в то время как у госпитализированных — 1:100 в зависимости от профиля стационара.

Исторические сведения

ПМК впервые описан американским хирургом J. Finney в 1893 г. у молодой женщины, прооперированной по поводу опухоли пилорического отдела желудка. У пациентки развилась тяжелая диарея, повлекшая смерть на 15-е сутки. На аутопсии в кишечнике выявлены фибринозные «дифтеритические» мембраны, что и по-

служило основанием для введения в практику данного термина.

До применения антибиотиков в клинической практике ПМК выявляли крайне редко. Диагноз устанавливали только на основании данных аутопсии. С началом эры антибиотиков проблема ПМК обострилась, поскольку количество таких больных резко возросло. Так, S. Goulistone и V. McGovern (1965) провели анализ анатомо-гистологических изменений в кишечнике у пациентов с ПМК. Высказано предположение, что «...данное заболевание вызывается неизвестным токсичным агентом, действующим локально». J. Small (1969) установлено, что у лабораторных животных, получающих линкомицина гидрохлорид, развивается типичная патоморфологическая картина ПМК. Данный факт послужил в последующем лабораторной моделью изучения ПМК. R. Green (1974) выявил цитотоксичность в культуре клеток содержимого кишечника лабораторных животных, получавших антибиотики. Это позволило предположить, что в развитии цитотоксического эффекта определенную роль играет неизвестный возбудитель, предположительно вирус. Установление зависимости развития диареи на фоне применения антибиотиков послужило основанием для широкого использования в клинической практике термина «антибиотикоассоциированная диарея».

Рис. 1

Антибиотикоассоциированная диарея	
<p>Факторы, связанные с применением антибиотика</p> <p>Антибиотики широкого спектра действия</p> <ul style="list-style-type: none"> - амоксициллин (амоксициллин/клавулановая кислота) - цефалоспорины II и III поколений - клиндамицин <p>Длительность антибиотикотерапии</p> <ul style="list-style-type: none"> - большая продолжительность - повторное лечение <p>Комбинация нескольких антибиотиков</p> <p>Антибиотики, выводящиеся с желчью</p>	<p>Факторы, связанные с пациентом</p> <p>Опасный возраст</p> <ul style="list-style-type: none"> <6 лет >65 лет <p>Состояние здоровья</p> <ul style="list-style-type: none"> - хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта - тяжелое основное заболевание - иммунная недостаточность <p>Госпитальные</p> <ul style="list-style-type: none"> - длительность госпитализации - хирургические вмешательства - вмешательства на желудочно-кишечном тракте
Факторы, которые связывают с развитием антибиотикоассоциированной диареи	

I. Hall и E. O'Toole (1935) впервые выявили *C. difficile* в кишечном содержимом людей. Их этиологическая роль в развитии ПМК и антибиотикоассоциированной диареи установлена только во второй половине 1970-х годов (Малов В.А. и соавт., 2004).

В последнее десятилетие наблюдается рост числа осложненных форм инфекций, связанных с *C. difficile*. Это обстоятельство связывают с возрастающим применением антибиотиков широкого спектра действия и селекцией вирулентных штаммов возбудителя. J. Bartlett и соавторы (2005) высказали мысль, что в основе заболевания лежат:

- наличие источника инфицирования;
- применение антибиотиков или других групп препаратов, способных вызвать нарушение микробиоценоза кишечника;
- снижение колонизационной резистентности нормальной микрофлоры кишечника;
- размножение токсигенных штаммов *C. difficile* с развитием диареи;
- системные нарушения различной степени выраженности.

Основными факторами риска развития заболевания являются:

- применение антибиотика широкого спектра действия, независимо от дозы и способа введения;
- пребывание больного в отделении интенсивной терапии;
- оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта;
- повторные очистительные клизмы;
- длительное использование назогастрального зонда;
- продолжительное пребывание пациента в стационаре;
- госпитализация больного из другого стационара;
- возраст >65 лет;
- наличие у больного почечной недостаточности, хронического obstructивного заболевания легких, злокачественного новообразования;
- прием блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Этиопатогенез

Возбудитель ПМК на сегодняшний день достаточно хорошо изучен. *C. difficile* — довольно крупные (0,5–1,9... 3,0–16,9 мкм) подвижные грамположительные микроорганизмы, относящиеся к группе облигатных анаэробов рода *Clostridium*. При неблагоприятных условиях они образуют овальные субтерминальные споры, устойчивые к нагреванию и способные к длительному существованию в аэробных условиях. Оптимальная температура роста вегетативных форм составляет 30–37 °С.

ПМК — результат развития своеобразного «клостридийного» дисбиоза у больных под влиянием различных предрасполагающих факторов.

ПМК развивается в результате воздействия токсинов, продуцируемых *C. difficile*. Важнейшими факторами патогенности *C. difficile* являются энтероток-

син А (так называемый летальный энтеротоксин, обуславливающий кровоизлияния и секрецию жидкости в кишечнике) и цитотоксин В, обладающий цитопатическим эффектом в культуре ткани. В патогенезе заболевания играют роль оба токсина, однако в начальный период большая роль принадлежит первому из них. Бурное размножение *C. difficile* и продукция ими токсинов являются результатом дисбактериоза вследствие подавления антибиотиками нормальной конкурентоспособной микрофлоры кишечника.

Эпидемиология

C. difficile имеют убиквитарное распространение и являются постоянными обитателями кишечника многих видов домашних и диких животных. *C. difficile* входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника человека (0,01–0,001% всей микрофлоры). Частота ее выделения у здоровых лиц составляет 0–3%.

Дети значительно чаще являются носителями токсигенных штаммов *C. difficile*, но заболевание у них развивается реже. Этот парадокс объясняется отсутствием в кишечном эпителии рецепторов к токсинам *C. difficile* в этой возрастной группе, а также наличием протекторных антител, полученных от матери.

Нормальная микрофлора кишечника тормозит размножение *C. difficile*. При бактериологическом исследовании у носителей выявляют лишь единичные колонии, у больных ПМК — 10⁴–10⁵ микроорганизмов на 1 г кала.

В результате контаминации в почве *C. difficile* могут определяться на различных объектах внешней среды. Это представляет особую проблему в медицинских учреждениях. Споры *C. difficile* устойчивы во внешней среде и в некоторых случаях могут разноситься руками медицинского персонала. В этих случаях можно говорить об экзогенной внутрибольничной инфекции. Выявление *C. difficile* в стационарах создает серьезную угрозу инфицирования пациентов. В литературе имеются многочисленные описания внутрибольничных вспышек антибиотикоассоциированной диареи в отделениях различного профи-

ля — гериатрических, ортопедических, хирургических, реанимационных и других, что позволяет говорить о *C. difficile*-инфекции как о нозокомиальной. Наблюдения показали, что наибольшему риску инфицирования подвергаются больные хирургических отделений и палат интенсивной терапии (Young G., McDonald M., 1986; Bartlett J.G., 1990; Castagliuolo I. et al., 1999).

Довольно четко просматривается закономерность: чем более интенсивно используются инвазивные методы диагностики и лечения, тем выше риск развития антибиотикоассоциированной диареи и ПМК.

Таким образом, *C. difficile* является ведущим клинически значимым патогенным микроорганизмом, ответственным за развитие нозокомиальной диареи. На их долю приходится 20–45% всех внутрибольничных диарей. Особенно это касается больных, перенесших операцию на кишечнике. Обширные хирургические операции сами по себе могут способствовать развитию *C. difficile*-инфекции. Кроме того, >90% таких больных получают антибиотики широкого спектра действия с профилактической или лечебной целью. Примерно у 10–11% хирургических больных *C. difficile*-инфекция развивается без предварительного применения антибиотиков (Price A.B., Davies D.R., 1977; Малов В.А. и соавт., 2004).

Критическим фактором для развития *C. difficile*-инфекции, в том числе ПМК, является снижение колонизационной резистентности, в частности толстого кишечника, как следствие нарушения микробиоценоза. Особенностью микробной экологии толстого кишечника является абсолютное доминирование в ней анаэробных бактерий, находящихся в соотношении с аэробами 1000:1 при плотности популяции порядка 10¹² микробных клеток на 1 г кала.

Несмотря на столь высокий популяционный уровень, существующий микробиоценоз легко нарушается действием антибиотиков и/или других внешних факторов. Восстанавливается он исключительно медленно (Бондаренко В.М. и соавт., 1995). Антибиотикотерапия предшествует развитию ПМК в 60–85% наблюдений. *C. difficile*-инфекция может быть спрово-



цирована применением практически любых антибиотиков, чаще цефалоспоринов III поколения, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина/клавулановой кислоты, фторхинолонов. Макролиды и рифампицин довольно редко выступают в этой роли. Следует помнить, что ни доза, ни кратность, ни даже способ введения препарата не влияют на возможность развития *C. difficile*-инфекции. В.А. Малов и соавторы (2004) подчеркивают, что даже однократный прием антибиотика широкого спектра действия, независимо от дозы и способа введения, может привести к развитию диареи и ПМК, обусловленных *C. difficile*.

Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) в июне 2007 г. одобрены изменения, касающиеся риска развития *C. difficile*-ассоциированной диареи в инструкциях к ряду антимикробных препаратов. К их числу отнесены:

- триметоприм/сульфаметоксазол (таблетки);
- цефадроксил (таблетки, капсулы и суспензия для приема внутрь);
- нитрофурантоин (капсулы);
- цефподоксим (таблетки и суспензия для приема внутрь);
- ципрофлоксацин (раствор для внутривенного введения, таблетки, таблетки с дозированным высвобождением и суспензия для приема внутрь);
- офлоксацин (таблетки);
- левофлоксацин (таблетки, раствор для приема внутрь и раствор для инфузий).

Кроме того, описано развитие *C. difficile*-инфекции, в том числе ПМК, при проведении химиотерапии, иммуносупрессивной терапии, применении антинеопластических препаратов, препаратов золота, нестероидных противовоспалительных препаратов, антидиарейных препаратов и нейролептиков.

Клиническая картина

Клиническая картина ПМК весьма вариабельна, поскольку данное заболевание осложняет течение основного патологического процесса. Типичными для ПМК являются жидкий стул, боль в животе и лихорадка. Степень выраженности этих признаков может широко варьировать. ПМК развивается, как правило, либо непосредственно на фоне проводимой антибиотикотерапии, либо через 7–10 дней (в редких наблюдениях позже) после ее прекращения.

Наиболее полно клиническую картину описывают В.А. Малов и соавторы (1996; 2004). Спектр клинических проявлений *C. difficile*-инфекции варьирует в широких пределах — от бессимптомного носительства и самокупирующейся диареи до тяжелого колита. Поскольку ПМК представляет собой крайнюю форму проявления *C. difficile*-инфекции с возможным рецидивирующим течением, часто неблагоприятным прогнозом и требует особо сложного лечения, наибольшее внимание следует уделять именно этой форме заболевания.

Средний возраст больных — 58–60 лет, хотя развитие *C. difficile*-инфекции принципиально не зависит от возраста. Исключение составляют новорожденные и дети в возрасте <1 года, у которых развитие *C. difficile*-инфекции нетипично.

В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром — наиболее постоянный клинический признак ПМК, выявляемый в 100% наблюдений в дебюте заболевания и в отдельных случаях являющийся единственным его проявлением.

Иногда заболевание может манифестировать лихорадкой. Частота дефекации достигает ≥ 5 , доходя порой до 20–30 раз в сутки. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема. В зависимости от кратности дефекации у больных могут развиваться водно-электролитные расстройства разной степени выраженности. Диарея имеет упорный характер и может сохраняться до 8–10 нед. В некоторых случаях возможен перемежающийся характер стула, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся в течение 1–2 дней. Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови нехарактерна.

Температура тела у большинства пациентов с ПМК — в пределах фебрильных цифр. В последние годы участились случаи заболевания, при которых регистрируется гектическая лихорадка, превышающая 40°C . Характерен выраженный лейкоцитоз периферической крови, достигающий $15 \cdot 10^9/\text{л}$. В ряде наблюдений отмечают даже лейкомоидные реакции, при которых количество лейкоцитов может составлять $40 \cdot 10^9/\text{л}$.

Имеются отдельные наблюдения развития ПМК на фоне лейкопении. Как правило, лейкопению регистрируют у больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественной опухоли. ПМК у них характеризуется исключительно тяжелым и часто молниеносным течением с развитием бактериемии. Именно молниеносное течение ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики вследствие необычности клинической симптоматики. Это связано с имеющим место комбинированным поражением толстого и тонкого кишечника (Малов В.А. и соавт., 2004).

При длительной и упорной диарее у больных ПМК часто выявляют тяжелые электролитные расстройства, гиповолемию, снижение уровня альбуминов в плазме крови, развитие периферических отеков вплоть до анасарки, артериальную гипотензию (Малов В.А. и соавт., 1996).

У 35% больных ПМК воспалительные изменения локализованы в толстом кишечнике, в остальных наблюдениях вовлекается тонкий кишечник.

И.А. Ерюхин и соавторы (1997) описывают эндоскопические изменения при ПМК как псевдомембраны — фибриновые пленки, образовавшиеся на участках некроза клеток эпителия слизистой оболочки кишки, которые макроскопически выглядят как бледные серовато-желтые бляшки диаметром 0,5–2,0 см на слегка приподнятом основании.

Выделяют три эндоскопические стадии развития ПМК:

1. Катаральное воспаление — отек и гиперемия слизистой оболочки.

2. Эрозивно-геморрагическое поражение.

3. Псевдомембранозное поражение — образование псевдомембран на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений.

На основании данных гистологической картины выделяют три сменяющие друг друга стадии:

I — мозаичный некроз эпителия с экссудацией фибрина и нейтрофилов;

II — появление язв, покрытых кратероподобными наложениями;

III — появление более обширного некротического и язвенного поражения с формированием псевдомембран, состоящих из муцина, фибрина, лейкоцитов, обломков энтероцитов и микробных клеток, которые чаще выявляют в прямой и сигмовидной кишках.

Иногда в начале заболевания, до развития диареи или на фоне пареза кишечника, отмечают клиническую картину острого живота. Диарейный синдром, являющийся ключевым для антибиотикоассоциированной диареи, при молниеносном течении ПМК может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируют запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов выявляют признаки острого живота, температуру тела $>38,4^{\circ}\text{C}$. Несмотря на отчетливые клинические признаки острого живота, свободный газ в брюшной полости не определяется.

При компьютерной томографии можно выявить утолщение стенки толстого кишечника и наличие воспалительного выпота в брюшной полости. По данным D.B. Downey, S.R. Wilson (1991), ультрасонографическое исследование выявляет значительное утолщение стенки толстого кишечника. Ее отек и инфильтрация указывают на наличие воспалительного процесса, но не являются определяющими в диагностике. Оба метода следует рассматривать как вспомогательные либо для проведения дифференциальной диагностики.

ПМК может осложниться развитием инфекционно-токсического шока, токсического мегаколона, перфорацией толстого кишечника с развитием перитонита.

Все это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики у каждого пациента, получающего антибактериальную терапию. Особенностью ведения таких больных является то, что базисная медикаментозная терапия у них малоэффективна; требуется радикальное хирургическое вмешательство в объеме субтотальной колэктомии. Летальность при молниеносном течении ПМК достигает 58%.

При выявлении у больного хотя бы одного рецидива риск рецидивирующего течения заболевания возрастает до 45–68%. Механизм формирования рецидивирующего течения до конца неясен. Полагают, что основной причиной этого явля-

ется неполная санация кишечника от спор *C. difficile*; не исключают возможность реинфицирования.

Часто возникают затруднения в дифференциальной диагностике ПМК и других заболеваний, сопровождающихся диареей. К ним относят ишемический колит, пищевую токсикоинфекцию, токсический мегаколон, некротизирующий энтероколит и антибиотикоассоциированную диарею.

Диагностика

Методом выбора в диагностике ПМК является определение в фекалиях энтеротоксина А *C. difficile*. Количественный метод определения предполагает оценку цитотоксического действия фильтрата кала на тканевую культуру с количественной оценкой цитотоксичности в условиях нейтрализации энтеротоксина А антитоксином (Бондаренко В.М. и соавт., 1995).

Качественный метод, наиболее приемлемый для клинических нужд, реализован в тесте латекс-агглютинации. В его основу положен следующий принцип: антитела к энтеротоксину А *C. difficile* наносят на поверхность частичек латекса и визуальную по агглютинации частиц оценивают реакцию антиген — антитело при взаимодействии с токсином. Данный тест позволяет за <1 ч установить наличие энтеротоксина А в кале. Чувствительность метода — >80%, специфичность — >86%.

Рутинное бактериологическое исследование выявляет, как правило, рост *Staphylococcus*, *Proteus* или *Pseudomonas* (Ерехин И.А. и соавт., 1997). Бактериологическое исследование анаэробных микроорганизмов кала малодоступно, дорогостояще и занимает несколько дней. Специфичность культурального метода довольно низка вследствие широкой распространенности бессимптомного носительства среди госпитальных больных и пациентов, применяющих антибиотики (Шульпекова Ю.О., 2007).

Ниже приведена схема, которая может служить алгоритмом диагностики и проведения лечебных мероприятий при остром начале диареи, кроме случаев с наличием кровянистых испражнений (Марино П.Л., 1998). При этом алгоритме обследование делится на две части: вначале выполняют универсальные мероприятия, затем оценивают их эффективность, другие параметры и последующие действия.

I. Универсальные мероприятия. Их рекомендуют как первоочередные, поскольку у большинства пациентов отделений интенсивной терапии отмечают диарею, вызванную *C. difficile*. Если исследование на токсины недоступно, то пациентам с высокой вероятностью инфицирования следует провести эндоскопическое исследование слизистой оболочки толстого кишечника. На этом этапе происходит отмена прежней антибактериальной терапии.

I.1. Исключить колит, вызванный *C. difficile*:

I.1.1. Исследовать кал на токсины *C. difficile*.

I.1.2. Провести санитарную изоляцию и дезинфекцию.

II. Специфические мероприятия. Лихорадка, кишечная непроходимость и другие признаки сепсиса требуют проведения специфических мероприятий. На этом этапе диарейный синдром может как сохраняться, так и исчезать, вплоть до полного отсутствия стула. Последнее не должно расцениваться как положительный эффект от проводимого лечения, поскольку может быть признаком прогрессирования заболевания (токсической атонии кишечника и др.).

II.1. Кишечная непроходимость и вздутие живота. В основном это касается кишечной непроходимости, ишемии, некротизирующего энтероколита, ПМК и токсического мегаколона.

II.1.1. Полностью прекратить зондовое питание.

II.1.2. Обсудить возможность проведения эндоскопического исследования для исключения ишемии, псевдомембран и воспаления.

II.1.3. Провести рентгенологическое исследование брюшной полости для исключения частичной кишечной непроходимости, отека стенки кишечника и других признаков ишемии.

II.1.4. Проводить мониторинг гемодинамики, особенно если наблюдалась артериальная гипотензия или нестабильность сердечной деятельности.

II.1.5. При отсутствии признаков ишемии или частичной кишечной непроходимости — метронидазол (внутривенно 500 мг каждые 6 ч).

II.2. Лихорадка с/без других симптомов сепсиса. Лихорадку чаще отмечают при диарее, вызванной *C. difficile*, а не обусловленной зондовым питанием. В большинстве наблюдений симптомы колита, вызванного *C. difficile*, начинают исчезать через 2–3 дня после начала применения ванкомицина. Если диарея продолжается, необходимо искать другую причину.

II.2.1. Начинать лечение ванкомицином (внутри 500 мг каждые 6 ч).

II.2.2. Колоноскопия при недоступности исследования на токсины или при отрицательных результатах:

II.2.2.1. При воспалительных изменениях слизистой оболочки кишечника начинают лечение ванкомицином или метронидазолом.

II.2.2.2. При интактной слизистой оболочке кишечника назначают колестирамин и продолжают дифференциальную диагностику.

II.3. Диарея при отсутствии каких-либо других симптомов:

II.3.1. Если проводилось зондовое питание:

II.3.1.1. Снизить содержание жиров в питательных смесях.

II.3.1.2. Отменить применение электролитов.

II.3.1.3. Уменьшить объем ежедневно вводимого питания на 50%.

II.3.2. Прекратить введение любых потенциально вызывающих диарею препаратов, включая антибиотики (по возможности), теофиллин и магнийсодержащие антациды.

II.3.3. Назначить колестирамин (внутри 4 г каждые 8 ч).

II.3.4. Если диарея не прекращается:

II.3.4.1. Назначить ванкомицин (внутри 500 мг каждые 6 ч).

II.3.4.2. Провести эндоскопическое исследование для исключения воспалительных повреждений кишечника.

II.3.4.3. Повторить исследование на токсины.

Лечение

При диагностированном ПМК лечение начинают незамедлительно. Если заболевание развилось на фоне антибиотикотерапии, необходима ее отмена.

Лечение ПМК включает:

- этиотропную терапию, направленную на санацию *C. difficile* в кишечнике;
- сорбционную терапию, направленную на удаление микробных тел и их токсинов;
- восстановление микробной экосистемы кишечника;
- устранение дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Этиотропная терапия при ПМК преследует две основные цели:

- купирование воспалительного процесса в кишечнике;
- санацию кишечника от спор *C. difficile*.

В случае выраженной диареи на первый план выходят проблемы, связанные с дегидратацией организма и нарушением водно-электролитного баланса (Малов В.А. и соавт., 1996). Несмотря на то что антибиотики чаще всего служат причиной развития *C. difficile*-инфекции, именно антибактериальная терапия является неотъемлемой частью стандартной базисной терапии ПМК. Ее проведение ограничивает колонизацию кишечника *C. difficile* и купирует воспалительные изменения в нем.

C. difficile проявляют различную чувствительность к антибиотикам *in vitro*, однако наиболее стабильная чувствительность наблюдается к ванкомицину и метронидазолу. Обязательным условием проведения этиотропной терапии у больных ПМК является введение антибиотиков *per os*, поскольку парентеральное применение не обеспечивает их достаточной концентрации в кишечнике (Малов В.А. и соавт., 2004).

Ванкомицин* — предпочтительный пероральный антибиотик для лечения больных тяжелыми формами ПМК. Он же является антибиотиком выбора и при лечении стафилококкового энтероколита. *C. difficile* весьма чувствительны к ванкомицину в концентрации ≤16 мг/л.

С учетом того что ванкомицин не всасывается в желудочно-кишечном тракте, при пероральном применении в дозе 0,5–2 г/сут, разделенной на 3–4 приема, его концентрация в испражнениях составляет 500–2000 мг/л. Даже доза 125–250 мг 4 раза в сутки обеспечивает достаточно

*В Украине зарегистрирован в том числе под торговым названием Ванкомицин-Тева («Тева», Израиль).

высокую концентрацию в испражнениях при наличии у больного профузной диареи.

Выраженное улучшение отмечают уже через 3–4 сут применения ванкомицина. Для подавления возбудителя и прекращения продукции токсинов достаточно 10-дневного курса лечения. По его окончании некоторое время могут сохраняться повышение температуры тела и диарея как результат еще незакончившегося воспалительного процесса в толстом кишечнике. Неприятного (горького) вкуса ванкомицина можно избежать при его применении в форме капсул, с помощью назогастрального зонда или клизмы (с длиной трубкой).

У 10–20% больных с первично установленным диагнозом ПМК после проведения стандартной антибиотикотерапии отмечают рецидив за счет сохранившихся в кишечнике спор или в результате нового заражения. Рецидивы хорошо поддаются терапии ванкомицином или метронидазолом при своевременном начале лечения. При многократных рецидивах применяя длительный (до 4–6 нед) курс лечения ванкомицином или терапию несколькими курсами (по 5–7 сут с перерывами). Обязательно следует включать в комплекс терапии препараты для восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

В качестве базисной антибактериальной терапии можно применять и бацитрацин, однако из-за вариабельности и нестабильности фармакологического эффекта в отношении *C. difficile* предпочтение отдают ванкомицину или метронидазолу.

Базисная антибактериальная терапия способствует довольно быстрому купированию клинических проявлений заболевания: нормализация температуры тела наступает, как правило, уже в течение 24–48 ч, частота и характер стула восстанавливаются на 1–13-е сутки (в среднем через 4,5 сут) (Малов В.А. и соавт., 2004).

Второе терапевтическое направление реализуется применением энтеросорбентов (колестирамин и др.) и препаратов цитопротекторного действия, снижающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах. Энтеросорбцию продолжают в течение 7–10 дней и прекращают после нормализации стула.

Следует избегать применения препаратов, подавляющих перистальтику кишечника (например опиатов) из-за повышения вероятности развития токсического мегаколон.

Появились сообщения о возможности применения пробиотиков в высоких дозах при острой антибиотикоассоциированной диарее. Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, замещают функции собственной нормальной кишечной микрофлоры в кишечнике. Установлено, что нормальная бактериальная флора человека способна устранять диарею легкой степени, ассоциированную с *C. difficile* (Teasley D.G. et al., 1983). Клиническое улучшение обычно наступает через несколько дней после начала антибактериальной терапии. Такое лечение предупреждает появление хронической *C. difficile*- или другой инфекции, которая может вызвать у части больных хронические нарушения работы желудочно-кишечного тракта — запор, воспалительные и функциональные заболевания кишечника. В исследовании S. Plummer и соавторов (2004) применение пробиотиков способствовало предупреждению антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *C. difficile* в 2,9% случаев по сравнению с 7,25% — при применении плацебо. Исследование образцов кала показало 46% токсинпозитивных результатов в группе пробиотиков против 78% в группе плацебо.

В настоящее время большое внимание уделяют изучению эффективности раз-

личных препаратов класса пробиотиков, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника.

Подчеркнем, что применять препараты, восстанавливающие нормальную экосистему кишечника целесообразно только по окончании первых двух этапов.

Устранение дегидратации и восстановление электролитного баланса осуществляют параллельно с выполнением перечисленных этапов. Рекомендованная схема условно называется «селективной деконтаминацией кишечника». Условность обозначения определяется тем, что речь идет не об избирательном устранении патогенной микрофлоры, а о полном ее подавлении с последующим восстановлением внутренней экосистемы.

Выводы

1. Перед назначением антибиотиков широкого спектра действия необходимо взвесить и оценить возможные факторы риска.

2. Появление диареи, признаков эндотоксикации и лейкоцитоза после начала антибиотикотерапии следует считать основанием для целенаправленной диагностики *C. difficile*-ассоциированного колита (ПМК).

3. При подозрении на развитие ПМК на фоне клинических проявлений острого живота показано целенаправленное уточнение диагноза с использованием лабораторных тестов.

4. Установление диагноза ПМК служит основанием для назначения последовательной терапии. Согласно рекомендованной схеме «селективной деконтаминации кишечника», лечение включает применение ванкомицина или метронидазола с подключением сорбционной терапии, восстановлением микробной экосистемы кишечника, устранением дегидратации и коррекцией нарушений водно-электролитного баланса.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Ванкомицин-Тева

Р.с. № UA/8995/01/01 от 08.10.2008 г.; № UA/8995/01/02 от 08.10.2008 г.

Общая характеристика: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций во флаконе — ванкомицин 500 мг; 1000 мг. **Фармакологические свойства:** трициклический гликопептидный антибиотик, угнетает синтез бактериальной стенки за счет торможения полимеризации гликопептидов и селективного ингибирования синтеза РНК-бактерий. Эффективен в отношении многих грамположительных микроорганизмов: стафилококка (*Staphylococcus* — *S.*), включая *S. aureus* и *S. epidermidis* (включая метициллинрезистентные штаммы); стрептококка (*Streptococcus* — *Str.*), включая *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (в основном *Str. faecalis*), *Str. bovis*, группу гемолитического стрептококка, *Str. pneumoniae* (включая пенициллинрезистентные штаммы); *C. difficile* (в том числе

токсигенные штаммы — возбудители ПМК); а также дифтероидов. К ванкомицину *in vitro* чувствительны *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus species*, *Actinomyces species*, *Clostridium species* и *Bacillus species*. Препарат неактивен *in vitro* относительно грамотрицательных бактерий, грибов и микобактерий. **Показания:** лечение инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, чувствительными к препарату, включая метициллинрезистентные штаммы: эндокардит, сепсис, остеомиелит, менингит, инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония), инфекции кожи и мягких тканей; лечение пациентов с аллергией на пенициллин и цефалоспорины; эндокардиты, вызванные *Str. viridans* или *Str. bovis*, энтерококком, *S. epidermidis* или дифтероидами, после протезирования клапана сердца и др. **Побочные эффекты:** анафилактические реакции (артериальная гипотензия, одышка, диспноэ, крапивница или зуд), нарушение сердечной деятельности (сердечная недостаточность вплоть до остановки сердца); почечная недостаточность; потеря слуха; нейтропения, тромбоцитопения и др.

Тестовые вопросы

1. У 10% пациентов, применяющих антибиотики, развивается диарея. В какой доле случаев при этом развивается ПМК?

- 10%
- 5%
- 1%

2. Возбудитель ПМК *C. difficile* является:

- строго аэробной грамотрицательной бактерией, которая не входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника
- строго анаэробной грамположительной спорообразующей бактерией, которая входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника
- факультативной анаэробной грамположительной спорообразующей бактерией, которая входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника

3. К факторам риска развития ПМК относят:

- повторные очистительные клизмы, длительное применение назогастрального зонда, оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта и продолжительное пребывание пациентов в стационаре
- прием слабительных средств, длительное пребывание в терапевтическом стационаре, проведение эндоскопических исследований на органах желудочно-кишечного тракта
- длительная искусственная вентиляция легких, применение фторотанового наркоза, прием слабительных средств

4. У больных каких отделений стационара наиболее часто выявляют ПМК?

- у больных гастроэнтерологических отделений, применяющих антибиотики и подвергшихся эндоскопическим исследованиям органов желудочно-кишечного тракта
- у больных хирургических отделений, перенесших операцию на кишечнике
- у больных инфекционных отделений, получающих антибиотики и подвергшихся ректороманоскопии

5. ПМК развивается в результате:

- бурного размножения *C. difficile* и продукции ими токсинов, развития дисбактериоза, когда антибиотики подавляют конкурентов *C. difficile* в нормальной микрофлоре кишечника
- внедрения *C. difficile* в подслизистый слой кишки и развития некротических изменений в ней, вплоть до перфорации
- продукции *C. difficile* фибролизина, который под действием ферментов превращается в фибрин и вызывает специфическое воспаление и некроз

6. На фоне приема каких антибиотиков чаще всего отмечают развитие ПМК:

- макролидов, рифампицина, цефалоспоринов I поколения, сульфаниламидных препаратов, ванкомицина
- цефалоспоринов III поколения, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина/клавулановой кислоты, фторхинолонов
- метронидазола, стрептомицина, цефалоспоринов II поколения, пенициллина и полусинтетических пенициллинов

7. Для ПМК типичны:

- жидкий стул, боль в животе, лихорадка

- чередование диареи и запора, боль внизу живота схваткообразного характера, тошнота
- тенденция к запорам, выраженная интоксикация и рвота, которая не приносит облегчения

8. Выделяют следующее количество стадий развития ПМК по данным эндоскопии:

- 5
- 4
- 3

9. К осложнениям ПМК относят развитие:

- инфекционно-токсического шока, токсического мегаколона и перфорации толстой кишки с развитием перитонита
- дегидратационного шока, острого панкреатита и долихосигмы
- токсико-аллергического шока, токсического гепатита и пенетрации поперечно-ободочной кишки

10. У какой доли больных с первично установленным диагнозом ПМК после проведения стандартной антибиотикотерапии отмечают рецидивирующее течение заболевания?

- 10%
- 20%
- 30%

11. Наиболее стабильная чувствительность *C. difficile* отмечается к следующим препаратам:

- левофлоксацину и цефтриаксону
- ванкомицину и метронидазолу
- ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua

или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:
01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____