

Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы

Д. В. Пилиев, С. И. Ачкасов, Т. К. Корнева, О. И. Сушков

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art

D. V. Piliyev, S. I. Achkasov, T. K. Korneva, O. I. Sushkov

Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow

Цель обзора. Проанализировать современные представления об антибиотикоассоциированной диарее, определить ее место в структуре общей заболеваемости.

Основные положения. Широкое применение антибиотиков во всех сферах медицины наряду с полезными выявило ряд существенных побочных эффектов, одним из которых является антибиотикоассоциированная диарея. Крайнее и наиболее тяжелое проявление последней — это псевдомембранозный колит, вызываемый токсинпродуцирующими штаммами *Clostridium difficile*. Этот возбудитель в современном мире приобрел достоверную связь с больницами и домами престарелых, а значит, теперь также может распространиться и в амбулаторных условиях. Мутации, приводящие к антибиотикоустойчивости, увеличивающие производство токсинов или способствующие споруляции, значительно повышают вирулентность и распространенность этих условно-патогенных микроорганизмов.

Заключение. Требуется дальнейшие исследования по выработке эффективных методов профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи и особенно ее наиболее тяжелого осложнения — псевдомембранозного колита. Необходимо ограничивать использование антибиотиков, вырабатывая жесткие показания к их применению.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, антибиотики, пробиотики, профилактика, лечение.

The aim of review. To analyse modern concepts on antibiotic-associated diarrhea, to determine its place in the pattern of total morbidity.

Key points. Wide antibiotic application in all sections of medicine along with beneficial action has series of essential side effects, including antibiotic-associated diarrhea. Its extreme and most severe manifestation is pseudomembranous colitis, caused by toxin-producing *Clostridium difficile* strains. This etiological agent in modern world has got significant association with hospitals and assisted-care facilities, therefore it can spread in out-patient conditions as well at the present time. Mutations resulting in antibiotic resistance, increasing toxin production or promoting sporulation, considerably increase virulence and prevalence of these opportunistic microorganisms.

Conclusion. The further studies on development of effective prophylactic and treatment methods of antibiotic-associated diarrhea are required, especially for most severe complication — pseudomembranous colitis. It is necessary to limit application of antibiotics, develop strict indications to their application.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, antibiotics, probiotics, prophylaxis, treatment.

Пилиев Дмитрий Васильевич — аспирант отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ

«ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: dr.piliyev@outlook.com; 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Piliyev Dmitry V — post-graduate student, department of oncology and surgery of the colon, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: dr.piliyev@outlook.com; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: achkasovy@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Achkasov Sergey I — MD, PhD, professor, head of department of oncology and surgery of the colon, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: achkasovy@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

Изобретение пенициллина А. Флемингом в 1929 г. можно назвать революцией в медицине. Широкое применение антибиотиков во всех сферах медицинской практики наряду с полезными выявило ряд существенных побочных эффектов, одним из которых является *антибиотикоассоциированная диарея* (ААД). Крайнее и наиболее тяжелое проявление последней — это *псевдомембранозный колит* (ПМК). В зарубежной литературе в качестве синонимов ААД также используются термины «нозокомиальный колит», «антибиотикоассоциированный колит» [17].

ПМК впервые описан американским хирургом J. Finney в 1893 г. у молодой женщины, перенесшей резекцию желудка по поводу опухоли пилорического отдела. У пациентки развилась тяжелая диарея, повлекшая смерть на 15-е сутки. На аутопсии в кишечнике были выявлены фибриновые «дифтеритические» мембраны, что и послужило основанием для введения в практику данного термина. Сегодня считают, что наиболее частой причиной ААД является грамположительная бактерия *Clostridium difficile* [3, 11]. *Clostridium*-ассоциированная диарея составляет от 20 до 45% всех случаев ААД [11, 35]. В подавляющем же большинстве случаев причиной ААД является избыточный рост других микроорганизмов (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.). Такая диарея носит название «идиопатической» [4, 5, 7, 12, 14, 33].

I. Hall и E. O'Toole впервые выявили *C. difficile* в кишечном содержимом людей в 1935 г. при исследовании микрофлоры новорожденных, однако этиологическая роль этих микроорганизмов в развитии антибиотикоассоциированной диареи, и в первую очередь псевдомембранозного колита, установлена только в 70-х годах прошлого века (Larson и соавт.) [8].

Clostridium difficile — это грамположительные, спорообразующие, облигатно-анаэробные бактерии. Они могут существовать в виде вегетирующих форм и спор. Последние устойчивы к нагреванию и способны к длительному, до 22 нед, существованию во внешней среде. Оптимальная температура роста вегетативных форм составляет от 30 до 37 °С. Основной путь передачи — фекально-оральный. Возбудитель может передаваться от больных, которые являются резервуаром инфекции, от посетителей и других пациентов, являющихся бессимптомными носителями патогенного агента. Заражение может произойти также через загрязненные руки, перчатки, одежду обслуживающего медицинского персонала, поверхность мебели, пола, стен и подоконников в помещениях медицинского учреждения. Для предотвращения подобного пути передачи инфекции предусмотрены «Санитарно-эпидемиологические требования

к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» [13].

Возбудитель чувствителен к хлоргексидину, но не поддается влиянию антисептиков, содержащих алкоголь. Вегетирующие формы *C. difficile* погибают под воздействием желудочного сока только при очень низких значениях pH — от 1 до 3,5 и выживают при pH 4 и более [24]. При этом стоит подчеркнуть, что споры при низких значениях pH не гибнут [10]. *C. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре. Их роль в процессе метаболизма важна [9, 16]. Однако *C. difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители псевдомембранозного колита.

Факторы вирулентности *C. difficile*:

1. Токсин А (энтеротоксин) — биологический эффект связан со способностью к хемотаксису, индукцией геморрагического некроза, образованием цитокинов с последующей гиперсекрецией жидкости.

2. Токсин В (цитотоксин) — индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета.

3. Фактор адгезии — опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки.

4. Гиалуронидаза — вызывает расщепление гиалуроновой кислоты.

5. Спорообразование — способ выживания в неблагоприятных условиях в течение нескольких месяцев [2, 20].

Установлено, что патогенное действие *C. difficile* обусловлено выработкой этими микроорганизмами следующих токсинов — энтеротоксина А и цитотоксина В. Оба токсина представляют собой белки с высокой молекулярной массой, способные связываться со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки и проникать через клеточные мембраны, что вызывает значительное экссудативное воспаление слизистой оболочки и лизис клеток — клинически это проявляется водянистой диареей.

Патогенетические механизмы развития *идиопатической ААД* (ИААД) остаются недостаточно изученными. Наиболее вероятным из них считается нарушение состава кишечной микрофлоры, в результате чего развивается чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки и стимулирующих секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея) [5, 12, 17, 22]. Диарея может развиваться также из-за стимуляции двигательной активности кишечника собственно антибактериальным препаратом (например, клавулановой кислотой) — гиперкинетическая диарея. В других случаях она возникает вследствие неполного всасывания некоторых антибиотиков из просвета кишечника (цефоперазон и цефиксим) — гиперосмолярная диарея.

Ю. О. Шульпековой (2007) были предложены критерии дифференциальной диагностики ИААД и диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*. При этом назначение клиндамицина, цефалоспоринов и ампициллина является наиболее частой причиной, приводящей к развитию *C. difficile*-связанной диареи. В свою очередь, амоксициллина клавуланат, цефиксим и цефоперазон чаще всего вызывают ИААД. Автором подчеркивается связь дозы применяемого антибиотика и вероятности развития того или иного типа диареи: при *C. difficile*-ассоциированной диарее она слабая. ААД обычно развивается при использовании высоких доз антибиотиков. Отмена препарата нередко ведет к разрешению диареи. В случае же с *C. difficile*-связанной диареей последняя персистирует даже после прекращения применения антибиотика. При этом в кале лейкоциты выявляются у 50–80% пациентов, а при ИААД они не обнаруживаются [17].

Во время колоноскопии и компьютерной томографии у 50% больных, страдающих *C. difficile*-связанной диареей, выявляются признаки колита, при идиопатической ААД патологические изменения не определяются. Тяжелыми осложнениями *C. difficile*-ассоциированной диареи являются токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация, тогда как при ИААД они развиваются крайне редко. С эпидемиологической точки зрения ИААД — это спорадические случаи, а для *C. difficile*-связанной диареи характерны внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство. Как уже было сказано, для лечения ИААД достаточно отмены антибиотика, назначения антидиарейных средств, пробиотиков. При *C. difficile*-связанной диарее препаратами этиотропной терапии являются ванкомицин и метронидазол [4, 14, 40].

Появление антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита связано с нарушением состава нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под воздействием антибиотиков. Микрофлора кишечника образует стабильную экосистему, что обеспечивает защиту от внедрения других микроорганизмов. Особенность микробной экологии толстой кишки — это абсолютное преобладание в ней анаэробных бактерий, находящихся в соотношении с аэробами 1000:1, и плотность популяции около 10¹² микробных тел на 1 г фекалий [1]. Несмотря на столь высокий популяционный уровень эндогенной микрофлоры в толстой кишке, данный микробиоценоз легко нарушается, особенно под действием антибиотиков или других внешних факторов, а восстанавливается исключительно медленно [1, 12].

Антибиотики нарушают состав и функционирование флоры, создают условия для избыточного роста определенных микробов, в том числе

патогенных и условно-патогенных, и приводят к уменьшению колонизационной резистентности [3–5, 12], что сопровождается диареей. Следует помнить, что ни доза, ни кратность, ни даже способ введения препарата не влияют на возможность развития псевдомембранозного колита. Описаны клинические случаи, когда даже однократное введение антибиотика приводило к развитию ПМК [12, 18, 38].

Согласно современным представлениям, диагноз ААД следует подозревать у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предыдущих 2 мес, и/или при диарее, которая возникает через 72 ч и более после госпитализации [4]. В общей популяции населения появление симптомов ААД встречается у 5–30% лиц, получающих антибиотики [7, 14, 15, 33].

Выделяют две группы факторов, повышающих риск развития ААД. Первая группа связана с применением антибиотиков широкого спектра действия (амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II–III поколения, клиндамицин), длительным проведением антибиотикотерапии (большая продолжительность, повторное лечение), использованием комбинации нескольких препаратов, применением антибиотиков, выводящихся с желчью. Вторая группа факторов связана с самим пациентом. Более тяжелые формы ААД развиваются у лиц преклонного возраста (старше 65 лет), имеющих хронические заболевания ЖКТ, тяжелое основное заболевание, а также иммунную недостаточность. Длительный период госпитализации также является неблагоприятным фактором, утяжеляющим течение ААД [3, 5, 8, 14, 18, 19, 22, 29, 31].

T. J. Louie и соавт. выявили важную закономерность: по результатам проведенного ими проспективного исследования неудачи в лечении и частота рецидивов *C. difficile*-инфекции непрерывно увеличиваются после 40 лет [29].

Ретроспективный анализ лечения 219 больных с колоректальным раком разной локализации, оперированных с наложением первичного анастомоза, был проведен корейскими исследователями H. Y. Chang и соавт. [19]. Авторы выявили развитие *Clostridium*-ассоциированного колита в 6,8% случаев. Кроме того, многофакторный анализ показал, что установленный в дооперационном периоде в связи с непроходимостью кишечника опухолевого генеза металлический стент является независимым фактором риска возникновения колита после операции ($p=0,001$). Частота развития *Clostridium*-ассоциированного колита среди пациентов старше 60 лет была выше — различие статистически значимо ($p=0,025$).

M. Z. Wilson и соавт. [39] проанализировали течение послеоперационного периода у 1000 больных, которым было выполнено закрытие двустольных илеостом в период с 2004 по 2008 г.

Установлено, что в 1,6% случаев развились явления *Clostridium*-ассоциированного колита. Средняя продолжительность пребывания в стационаре таких пациентов оказалась на 11,5 дня дольше, чем у больных с неосложненным течением заболевания ($p < 0,0001$). Соответственно стоимость госпитализации также достоверно увеличилась ($p < 0,0001$). При этом не отмечено разницы в частоте смертельных исходов между группами.

Таким образом, развитие *Clostridium*-ассоциированного колита после закрытия илеостом является редким и серьезным осложнением. Пациенты, подвергающиеся закрытию стомы, относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при возникновении этого осложнения. При первых же признаках развития болезни необходима агрессивная интенсивная терапия [39].

Считается, что провоцирующими агентами по отношению к псевдомембранозному колиту, кроме антибактериальных препаратов, являются также препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока — ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов [24, 26, 28, 41]. По данным К.А. Yearsley и соавт., у лиц, получающих ИПП, на фоне проводимой терапии риск рецидива ПМК в 4,17 раза выше, чем у больных контрольной группы. С.С. Kwok и соавт., проведя мета-анализ 42 исследований (30 «случай—контроль», 12 когортные), включавших 313000 пациентов, выявили, что блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в этом отношении более безопасны [28].

К группе повышенного риска развития ПМК следует относить больных после трансплантации органов и тканей [23, 25]. Так, *C. difficile* считают основной причиной нозокомиальной диареи у пациентов после пересадки сердца, паренхиматозных органов. В исследовании D. Kaweckі и соавт. [25] у 63% человек с диареей после ортотопической трансплантации печени результаты исследования на токсины *C. difficile* оказались положительными, что скорее всего связано с приемом иммунодепрессивных препаратов, применяемых после подобного рода операций.

Частота выявления *C. difficile* среди взрослого населения составляет от 3 до 15%. Доля популяции указанных бактерий в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001% [12, 17]. У здоровых детей первого года жизни, в том числе у новорожденных, *C. difficile* обнаруживают в 30–90% случаев, но при этом токсинопродуцирующие штаммы практически не выявляются [16]. Развитие ПМК для данной возрастной категории нетипично. Однако неблагоприятные факторы приводят к появлению токсинопродуцирующих *C. difficile* и в этой возрастной группе [12].

При приеме антибиотиков, ингибирующих резидентную флору (клиндамицин, ампициллин,

цефалоспорины), частота носительства *C. difficile* варьирует от 15 до 40% [7, 17].

По наблюдениям ряда авторов [5, 7, 17], существует зависимость частоты развития ААД от вида применяемого антибиотика. Чаще всего диарея возникает на фоне назначения клиндамицина и линкомицина (20–30%), второе место принадлежит амоксилаву (10–25%). Отдельную позицию занял цефиксим (15–20%). Применение ампициллина приводит к развитию ААД в 5–10% случаев. На пятом месте (2–5%) другие цефалоспорины и макролиды (эритромицин, кларитромицин). Реже всего диарею вызывают фторхинолоны, а также триметоприм-сульфаметоксазол (1–2%).

По сведениям С.Р. Kelly и соавт. заболеваемость *Clostridium*-ассоциированной диареей у пациентов в клиниках постоянно повышается начиная с 30 случаев на 100 000 в 1990 г. до 84 случаев в 2005 г. [22]. Интересен тот факт, что заболеваемость имеет географические отличия [37]. Например, в районе Квебек (Канада) в 2003 г. она увеличилась в 4 раза и достигла 92,2 случая на 100 000 населения [31]. Этот процесс может быть связан также с ростом вирулентности самого микроорганизма. Так, некоторые вспышки *Clostridium*-ассоциированной диареи были связаны со штаммами, относящимися к североамериканскому Pulsed Field типу 1 и ПЦР-риботипу 027 (NAP1/027). Этот штамм характеризуется усиленной продукцией токсинов А/В, резистентностью к фторхинолонам и продукцией бинарного токсина. Роль бинарного токсина не совсем ясна. Известно, что он может увеличивать вирулентность токсинов А и В. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), колиты, вызванные вирулентным штаммом NAP1/027, были зарегистрированы на территории почти всех штатов Америки и в ряде стран Европы [4, 31]. В Соединенных Штатах [30] и в Европе [4] повысились также общая заболеваемость и смертность, связанные с *C. difficile*-инфекцией. В Англии, например, первичная смертность возросла с 499 случаев в 1999 г. до 3393 случаев в 2006 г. [22].

Стоит отметить, что лечение ААД представляет серьезную социально-экономическую проблему. Так, в США лечение по поводу данного заболевания получают около 20 000 больных в год [4].

Развернутая клиническая картина ААД обычно проявляется в период с 4-го по 10-й день после начала приема антибиотиков. Ранними симптомами являются: чувство абдоминального дискомфорта или болей, возможны тенезмы, вздутие живота. Частый водянистый стул — основной признак антибиотикоассоциированной диареи. В случае легкого течения она протекает без повреждения слизистой оболочки кишечника и видимого воспаления при эндоскопическом исследова-

нии. Достаточно характерны водянистая диарея с частотой стула до 10 раз в сутки, умеренная боль в животе, отсутствие лихорадки, лейкоцитоза, мальабсорбции. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. При ААД среднетяжелого течения: частота стула 10–15 раз в сутки, наблюдаются боль в животе, лихорадка до 39 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови [4, 7, 14].

При легкой и средней степени тяжести болезни специального лечения, как правило, не требуется, достаточно прекратить применение антибиотиков и симптомы купируются сами по себе в течение нескольких дней.

ААД тяжелого течения проявляется в виде ПМК, который является в хирургической практике наиболее значимой формой *C. difficile*-ассоциированного колита и характеризуется тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой до 40 °С, схваткообразными болями в животе, частым, до 30 раз в сутки, жидким водянистым стулом, нередко с примесью слизи и крови, лейкоцитозом 20–30×10⁹/л, достигающим в отдельных случаях до 50×10⁹/л [5]. Выявляются также экссудативная энтеропатия и синдром мальабсорбции, что приводит к развитию гипоальбуминемии, гипопроteinемии и отеков.

Осложнениями ПМК чаще всего бывают электролитные нарушения, артериальная гипотония, дегидратация. К более редким, но наиболее серьезным осложнениям относятся перфорация кишки и перитонит, токсический мегаколон. Для эндоскопической картины характерны достаточно специфичные макроскопические изменения толстой кишки [17] — наличие псевдомембран, состоящих из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином. Псевдомембраны на слизистой оболочке кишки обнаруживаются при среднетяжелых и тяжелых формах ПМК и имеют вид желтовато-зеленоватых бляшек, мягких, но плотносвязанных с подлежащими тканями, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров на слегка приподнятом основании. На месте отторгающихся мембран могут обнаруживаться язвы. Слизистая оболочка между мембранами выглядит неизменной. Образование подобных псевдомембран — достаточно специфичный признак ПМК который может служить дифференциально-диагностическим отличием от язвенного колита, болезни Крона, ишемического колита [17]. У 35% больных псевдомембранозным колитом локализация воспалительных изменений ограничена толстой кишкой, в остальных случаях в патологический процесс вовлекается и тонкая кишка [8, 11, 17, 23].

А. К. Дуда и соавт. выделяют три эндоскопические стадии развития ПМК, которые могут одновременно определяться на различных участках слизистой:

1. Катаральное воспаление. Эта стадия характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки пораженного отдела кишки.

2. Эрозивно-геморрагическое поражение. Визуализируются отдельные эрозивно-измененные участки слизистой.

3. Псевдомембранозное поражение. При этой стадии образуются псевдомембраны на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений.

На основании данных гистологической картины выделяют три сменяющие друг друга стадии [5]:

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 обнаруживаются в прямой и сигмовидной ободочной кишке.

При микроскопическом исследовании псевдомембрана содержит некротизированный эпителий, обильный клеточный инфильтрат и слизь. В мембране происходит размножение микроорганизмов. В подлежащей интактной слизистой оболочке и подслизистой основе видны полнокровные сосуды [17].

Точная диагностика ПМК базируется на четырех основных признаках [17]:

1. Возникновение диареи после приема антибиотиков.

2. Выявление характерных макроскопических изменений толстой кишки.

3. Своеобразная микроскопическая картина.

4. Доказательство этиологической роли *C. difficile*.

Сочетание характерных изменений слизистой толстой кишки с наличием псевдомембран, выявляемых при эндоскопическом осмотре, а также лабораторное подтверждение наличия токсинов А и В в кишечном отделяемом больного делают установление диагноза *Clostridium*-ассоциированного колита обоснованным [12]. Выделяют следующие виды тестов для выявления клостридиальных токсинов [5, 6, 9]:

— цитотоксический копрологический тест: чувствительность 95%, специфичность 99%, результат в течение 2–3 дней;

— иммуноферментный тест для определения токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала: чувствительность 97,5%, специфичность 95,5%;

— ПЦР (полимеразная цепная реакция) на токсин В: чувствительность 96%, специфичность 100%, результат в течение нескольких часов.

Реакция латекс-агглютинации для выявления токсина А позволяет менее чем за 1 ч обнаружить

его наличие в фекалиях, однако чувствительность и специфичность данного метода невысокие — 80 и 86% соответственно.

При установлении диагноза ПМК следует изолировать пациента в целях профилактики заражения окружающих лиц, так как диарею, обусловленную микроорганизмами *C. difficile*, можно квалифицировать как инфекционную [17], и незамедлительно начать лечение. Прежде всего необходимо отменить антибиотики, на фоне которых развилось заболевание.

Лечение ПМК должно включать следующие компоненты [5]:

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

Этиотропная терапия при ПМК преследует две основные цели: купирование воспалительного процесса в кишечнике и санацию кишечника от спор *C. difficile*. Основными препаратами для этого на сегодняшний день являются ванкомицин и метронидазол. Несмотря на резкое увеличение в последнее десятилетие частоты и тяжести *C. difficile*-инфекции, эти два антибиотика остаются препаратами выбора практически у всех больных с данной инфекцией [22, 40, 42].

До 80-х годов прошлого века, когда псевдомембранозный колит встречался не так часто, считалось, что метронидазол и ванкомицин обладают равной эффективностью и переносимостью. Результаты более поздних исследований свидетельствуют об одинаковой эффективности указанных препаратов для лечения легких форм ПМК (90 и 98% клинического ответа соответственно) [22].

По данным проспективного рандомизированного контролируемого исследования, представленного С. Р. Kelly и соавт., метронидазол остается препаратом первой линии в лечении *C. difficile*-инфекции средней степени тяжести из-за своей низкой стоимости. Кроме того, он способствует профилактике распространения ванкомицин-резистентных штаммов. С другой стороны, при тяжелой форме ПМК излечение наступает у 76% больных в случае применения метронидазола по сравнению с 97% при использовании ванкомицина [12, 22], который, по результатам недавно проведенных проспективных контролируемых исследований, может быть рекомендован в качестве препарата первой линии, так как значительно уменьшает симптомы заболевания и обладает меньшим риском неудачи в терапии пациентов с тяжелой формой ПМК [22, 40].

Альтернативными антибактериальными препаратами, наиболее часто применяемыми при лече-

нии ПМК, являются рифаксимин, тейкопланин, фидаксомицин, бацитрацин.

Рифаксимин обладает широким спектром противомикробной активности, включающим воздействие на большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, что при специфическом лечении *C. difficile*-инфекции ограничивает применение этого препарата.

В 2007 г. Cochrane Collaboration был выполнен мета-анализ, посвященный изучению антибиотикотерапии *Clostridium*-ассоциированной диареи у взрослых, и доказана большая эффективность *тейкопланина* по сравнению с ванкомицином и метронидазолом. В то же время только в одном из включенных исследований проводился контроль с помощью плацебо. Небольшой размер выборки и методологические ошибки ограничивают возможность интерпретации сделанных выводов [14].

В двух клинических исследованиях, в которых пациенты с инфекцией, вызванной клостридиями, получали или фидаксомицин, или ванкомицин, было показано меньшее количество рецидивов заболевания на фоне терапии фидаксомицином [40]. Это подтверждается и другими исследованиями, где указывается, что риск рецидива при использовании фидаксомицина на 60% меньше, чем при лечении ванкомицином [29]. Одномоментное применение нескольких антибиотиков из разных групп, обусловленное клинической необходимостью при лечении основного заболевания, увеличивает частоту рецидивов *C. difficile*-инфекции как в группе с использованием фидаксомицина, так и в группе лечения ванкомицином [32]. Однако фидаксомицин был значительно эффективнее, чем ванкомицин, в достижении клинического улучшения и профилактике рецидивов, что подтверждено даже при совместном применении других антибиотиков в связи с основным заболеванием — в 90 и 79,4% случаев соответственно [32].

По данным А. К. Дуда и соавт., *бацитрацин* существенно реже используется для лечения ПМК из-за вариабельности и нестабильности фармакологического эффекта в отношении *C. difficile*, возможного токсического воздействия на почки, поэтому предпочтение отдают ванкомицину и метронидазолу [5]. Высокая стоимость препарата, частота развития побочных реакций также ограничивают его применение.

С целью сорбции и удаления клостридиальных токсинов и микробных тел из просвета кишечника большинство авторов рекомендуют назначение энтеросорбентов и препаратов, понижающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах (*диосмектит*, *колестирамин*, *полигидрат полиметилсилоксана*) [5, 14, 17]. Назначение антидиарейных средств и спазмолитиков проти-

вопоказано из-за опасности развития токсического мегаколон.

По сообщению Ю.О. Шутьпековой, в настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности различных препаратов класса *пробиотиков*, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника. Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, замещают функции собственной нормальной кишечной микрофлоры. По мнению А.К. Дуда [5], такое лечение предупреждает появление хронической *C. difficile*- или другой инфекции, которая может вызвать у части пациентов иные состояния — запор, воспалительные и функциональные заболевания кишечника.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Plummer и соавт. изучены результаты лечения 138 взрослых больных, из которых в одной группе (69) назначались антибиотики плюс плацебо, в другой (69) параллельно с антибиотиками применялись пробиотики, содержащие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Авторами была показана достоверная разница в выявлении токсинов *C. difficile* в обеих группах. Когда все образцы кала были исследованы, только 46% пациентов из группы, где применялись пробиотики, были токсинпозитивны против 78% из группы получавших плацебо [34].

Трудность сравнительной оценки эффективности различных пробиотиков заключается в том, что в настоящее время отсутствуют фармакокинетические модели для исследования у человека сложных биологических веществ, состоящих из компонентов с различной молекулярной массой и не поступающих в системный кровоток. Все же в отношении некоторых лечебных микроорганизмов получены положительные данные по профилактике и лечению антибиотикоассоциированной диареи. Перечислим некоторые из них: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium SF68*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* и др. Лечебные микроорганизмы показали себя как эффективные агенты в профилактике ААД, снижая частоту ее развития с 27 до 9%. Пробиотики предотвращают рецидивы инфекции *C. difficile* и приводят к значительному уменьшению выраженности диареи. Все они оказались эффективнее плацебо в предупреждении ААД [17].

Одним из наиболее сложных аспектов при лечении пациентов с инфекцией *C. difficile* является рецидив заболевания после завершения успешной первоначальной терапии. Рецидивы ПМК после лечения происходят у 10–20% больных [5, 14, 36]. После применения метронидазола или ванкомицина они развиваются в 20 и 18% случаев соответственно [22]. Использование как метронидазола,

так и ванкомицина ухудшает колонизационную устойчивость, тем самым облегчая повторное инфицирование, что обычно происходит в течение 4 нед после завершения терапии [7, 22]. По данным С.Р. Kelly и соавт. [27], риск развития каждого последующего эпизода возврата заболевания возрастает на 20%. Признано, что наиболее частыми причинами рецидива ПМК являются реинфекция различными штаммами *C. difficile* или недостаточная санация бактерий, ответственных за первый эпизод инфекции [5, 7, 14, 22].

С.Р. Kelly и соавт. отмечают важность дифференциальной диагностики у всех пациентов, у которых развился рецидив диареи после прекращения приема метронидазола или ванкомицина [27]. При этом сама диарея может быть обусловлена не только *C. difficile*-инфекцией. Важно помнить о таких состояниях, как воспалительные заболевания кишечника, ишемический колит, пищевая токсикоинфекция, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, токсический мегаколон, некротизирующий энтероколит [11, 22].

С точки зрения лечения и профилактики *C. difficile*-инфекции представляет интерес препарат *толевамер*. Это токсинсвязывающий полимер, который не имеет прямого антимикробного действия, поэтому считается, что он не наносит вред кишечной микрофлоре и способен восстанавливать колонизационную резистентность. В соответствии с этой теорией рецидивирование инфекции у пациентов, получающих толевамер, было отмечено гораздо реже (3%), чем у получающих ванкомицин и метронидазол (23 и 27% соответственно, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Этот факт ограничивает необходимость лечения ААД путем дополнительного назначения антибиотиков и стимулирует поиск эффективных альтернативных неантибактериальных способов терапии и профилактики этого заболевания [22].

При отсутствии лечения или развитии фульминантной формы ПМК летальность достигает 40% [3, 7, 14, 17, 21], а по данным некоторых авторов — 80% [18]. Развитие токсической дилатации толстой кишки является показанием к срочному хирургическому вмешательству: минимальным его объемом может считаться субтотальная резекция толстой кишки с формированием илеостомы [12, 17].

C. difficile-инфекция в современном мире приобрела достоверную связь с больницами и домами престарелых, а значит, теперь может распространяться также и в амбулаторных условиях. Мутации, приводящие к антибиотикоустойчивости, увеличивающие производство токсинов или способствующие споруляции, значительно повышают вирулентность и распространенность этих условно-патогенных микроорганизмов [22].

Поскольку большинство случаев *C. difficile*-инфекции результат ятрогении и внутрибольнич-

ного инфицирования, основой первичной профилактики данного заболевания остается тщательный подбор антибиотиков при необходимости их применения или по возможности полное их исключение из схемы лечения [22]. Каждый раз перед назначением антибиотиков широкого спектра действия требуется взвешивать и оценивать факторы риска. Также важна минимизация кросс-инфекции в стационарах: тщательная гигиена рук как пациентов, так и медицинского персонала, соблюдение плана текущих и генеральных уборок помещений и палат с обработкой поверхностей мебели, стен, подоконников антисептиками [4, 22], обязательна изоляция уже инфицированных больных с целью профилактики развития внутрибольничного эпидемического очага, так как *C. difficile*-ассоциированный колит или ПМК — это прежде всего инфекционное заболевание.

Заключение

Многие авторы указывают на необходимость дополнительных исследований с целью разработки новых, более эффективных методов лечения и профилактики *C. difficile*-инфекции, которая уверенно закрепила свои позиции среди причин осложнений в лечении как стационарных, так и амбулаторных больных. *C. difficile*-инфекция как причина осложнений имеет различную частоту проявлений и распространенности, но обладает тенденцией к росту почти во всех странах мира. В связи с этим приоритетное значение приобретает разработка эффективных методов ее профилактики. Новым направлением в стратегии лечения и предупреждения развития *C. difficile*-инфекции является разработка безантибактериальных методов.

Список литературы

1. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз: современные возможности профилактики и лечения. М.; 1995. 68 с.
1. Bondarenko V.M., Uchaykin V.F., Murashova A.O., Abramov N.A. Dysbiosis: Modern options of prophylaxis and treatment. M.; 1995. 68 p.
2. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 236 с.
2. Vorob'yev A.A., Bykov A.S. The atlas on medical microbiology, virology and immunology. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. 236 p.
3. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Бирюков О.М., Пикун Д.Ю. Псевдомембранозный колит с вовлечением червеобразного отростка и тонкой кишки, осложнившийся токсической дилатацией (Клиническое наблюдение). Колопроктология 2010; 2(32):50-4.
3. Vorobyev G.I., Zhuchenko A.P., Biryukov O.M., Pikunov D.Yu. Pseudomembranous colitis with involvement of vermiform process and small intestine, complicated by toxic dilation (Clinical case). Koloproctologiya 2010; 2(32):50-4.
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Послеоперационные инфекционные осложнения: Практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2013. 422 с.
4. Dmitriyeva N.V., Petukhova I.N. Postoperative infections: Practical guidelines. M.: Prakticheskaya meditsina; 2013. 422 p.
5. Дуда А.К., Окрузнов Н.В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. Семейная медицина 2012; 5:116-22.
5. Duda A.K., Okruzhnov N.V. Antibiotic-associated diarrheas and pseudomembranous colitis: diagnostics and rational therapy. Semeynaya meditsina 2012; 5:116-22.
6. Кайзер А.М. Колоректальная хирургия: Пер. с англ. Е.Г. Рыбакова / Под ред. Ю.А. Шельгина. Изд-во Панфилова, 2011. 751 с.
6. Kaizer A.M. Colorectal surgery: English transl. Ye.G. Rybakov / Ed.: Yu.A. Shelygin. Panfilov's publishing house, 2011. 751 p.
7. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. Сибирский медицинский журнал 2009; 2:122-4.
7. Luzina Ye.V. Antibiotic-associated diarrhea. Sibirsky meditsinsky zhurnal 2009; 2:122-4.
8. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранозный колит. Лечащий врач 1999; 2-3. <http://www.lvrach.ru/1999/02-03/4527414/>
8. Malov V.A., Pak S.G., Belikov D.V. Pseudomembranous colitis. Lechaschy vrach 1999; 2-3. <http://www.lvrach.ru/1999/02-03/4527414/>
9. Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Т 3; 2009:64-82.
9. Menshikov V.V. Techniques of clinical laboratory tests: handbook. Vol. 3; 2009: 64-82.
10. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению. Фарматека 2007; 13:89-93.
10. Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A. Antibiotic-associated diarrhea, approaches to diagnostics and treatment. Farmateka 2007; 13:89-93.
11. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит. Хирургия 2009; 4:55-60.
11. Petruk M.N., Neshitov S.P. Pseudomembranous colitis. Surgery 2009; 4:55-60.
12. Пикун Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Головенко О.В. Псевдомембранозный колит. Колопроктология 2010; 2(32):55-60.
12. Pikunov D.Yu., Rybakov E.G., Golovenko O.V. Pseudomembranous colitis. Koloproctologiya 2010; 2 (32):55-60.
13. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. СанПин 2.1.3.2630-10. Утверждены Постановлением Главного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. № 58.
13. Medical Clinics Sanitary Epidemiological Requirements for the Medical facilities. SanPiN 2.1.3.2630-10. Authorized by the Decision of the Chief Sanitary Inspector of the Russian Federation on May, 18, 2010 #58.
14. Секачева М.И. Антибиотикоассоциированная диарея. Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2007; 2:39-42.
14. Sekacheva M.I. Antibiotic-associated diarrhea. Consilium Medicum. Gastroenterology 2007; 2:39-42.
15. Шевяков М.А. Антибиотикоассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. Антибиотики и химиотерапия 2004; 49(10):26-9.
15. Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: options of treatment and prophylaxis. Antibiotiki i khimioterapiya 2004; 49(10):26-9.
16. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т 2. М.; 1998. 704 с.
16. Shenderov B.A. Medical microbe ecology and functional nutrition. Vol. 2. M.; 1998. 704 p.
17. Шулпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. Рус мед журн 2007; 15(6):1-6.
17. Shulpeкова Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea. Rus med zhurn 2007; 15(6):1-6.

18. Carignan A, Allard C, Pépin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. Clin Infect Dis 2008; 46:1838-43.
19. Chang H.Y., Min M.C., Seong K.B., Ok S.B. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated colitis after colorectal cancer surgery. J Korean Soc Coloproctol 2010; 26 (Suppl. 5):329-33.
20. George W.L. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. Rev Infect Dis 1984; 6 (Suppl. 1):208-13.
21. Greenstein A.J., Byrn J.C., Zhang L.P., Swedish K.A., Jahn A.E., Divino C.M. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. Surgery 2008; 143 (Suppl. 5):623-9.
22. Hogenauer C, Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27:702-10.
23. Hookman P, Barkin J.S. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009; 15 (Suppl. 13):1554-80.
24. Jump R.L., Pultz M.J., Donskey C.J. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2883-7.
25. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, et al. Detection of *Clostridium difficile* in stool samples from patients in the early period after liver transplantation. Transplant Proc 2007; 39:2812-5.
26. Kelly C.P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 6):21-7.
27. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359 (Suppl. 18):1932-40.
28. Kwok C.S., Arthur A.K., Anibueze C.I., Singh S, Cavallazzi R, Loke Y.K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107 (Suppl. 7):1011-9.
29. Louie T.J., Miller M.A., Crook D.W., Lentnek A, Bernard L, High K.P., Youe-Kong S, Gorbach S.L. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. JAGS 2013; 61 (Suppl. 2):222-30.
30. McDonald L.C., Owings M, Jernigan J.B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. Emerg Infect Dis 2006; 12:409-15.
31. Metzger R, Swenson B.R., Bonatti H, Hedrick T.L., Hranjec T, Popovsky K.A., Pruett T.L., Sawyer R.G. Identification of risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea following treatment of polymicrobial surgical infections. Ann Surg 2010; 251 (Suppl. 4):722-7.
32. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011; 53 (Suppl. 5):440-47.
33. Owens R.C., Donskey C.J., Gaynes R.P., Loo V.G., Muto C.A. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46 (Suppl. 1):19-31.
34. Plummer S, Weaver M.A., Harris J.C., Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhea. Int Microbiol 2004; 7 (Suppl. 1):59-62.
35. Polage C.R., Chin D.L., Leslie J.L., Tang J, Cohen S.H., Solnick J.V. Outcomes in patients tested for *Clostridium difficile* toxins. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 74:369-73.
36. Scheurer D. Diagnostic and treatment delays in recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. J Hosp Med 2008; 3:156-9.
37. Sonnenberg A. Similar geographic variations of mortality and hospitalization associated with IBD and *Clostridium difficile* colitis. Inflamm Bowel Dis 2010; 16 (Suppl. 3):487-93.
38. Spencer R.C. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile* associated disease. J Antimicrob Chemother 1998; 41:21-7.
39. Wilson M.Z., Hollenbeak C.S., Stewart D.B. The impact of *Clostridium difficile* colitis following closure of a diverting loop ileostomy: results of a matched cohort study. Colorectal Dis 2013; 15 (Suppl. 8):974-81.
40. www.clinvest.ru // Качественная клиническая практика. Сайт журнала Good Clinical Practice <http://www.clinvest.ru/news-det.php?nid=1633>
41. Yearsley K.A., Gilby L.J., Ramadas A.V., Kubiak E.M., Fone D.L., Allison M.C. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:613-9.
42. Zar F.A., Bakkanagari S.R., K M L S T Moorthi, Davis M.B. A Comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45:302-7.