

УДК 616.348-002.44-036.87

## Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

### Refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis

А.А. Sheptulin

**Цель обзора.** Рассмотреть факторы, способствующие возникновению рефрактерных и рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, изложить современные подходы к лечению больных с указанными вариантами течения заболевания.

**Основные положения.** Рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, отмечаются у 15–30% больных. Их возникновению способствуют пожилой возраст пациентов, значительная длительность диареи при первом обострении, прием ингибиторов протонной помпы. В лечении таких больных применяются курсы ванкомицина и метронидазола, дополняемые пробиотиками (*Sacharomyces boulardi*), адсорбентами (колестирамин, смекта) и рифаксимин.

**Заключение.** Проблема рефрактерных и рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, требует дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности их лечения.

**Ключевые слова:** колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*; рефрактерные и рецидивирующие формы.

**The aim of review.** To discuss the factors promoting development of refractory and relapsing forms of colitis, associated to *Clostridium difficile* infection, to present the state-of-the-art in management of patients with these variants of the course of disease.

**Original positions.** Relapsing forms of the *Clostridium difficile*-associated colitis, are seen in 15–30% of patients. Their development is promoted by elderly age of patients, significant duration of diarrhea at the first relapse, intake of proton pump inhibitors. In treatment of such patients courses of vancomycin and metronidazole, supplemented by probiotics (*Sacharomyces boulardi*), adsorbents (Colestyraminum, smecta) and rifaximin are applied.

**Conclusion.** The problem of refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis, requires the further studying to increase treatment efficacy.

**Key words:** *Clostridium difficile*-associated colitis; refractory and relapsing forms.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ Росздрава. Контактная информация для переписки: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова Росздрава

Наши представления о поражениях кишечника, связанных с инфекцией *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*), в частности о псевдомембранозном колите, претерпели за последние 100 лет существенные изменения.

Впервые псевдомембранозный колит был описан в 1893 г. известным американским хирургом Дж. Финнеем (J. Finney), оставившим заметный след в хирургической гастроэнтерологии. Он оперировал молодую 22-летнюю пациентку с рубцово-язвенным стенозом привратника, которую ему направил знаменитый терапевт У. Ослер, охарактеризовав при этом больную как «несчастное создание, находящееся в ужасном физическом состоянии». Дж. Финней успешно выполнил резекцию желудка с наложением гастроэнтероанастомоза, но через несколько дней у больной развилась профузная диарея, от которой она скончалась на 15-й день после операции. На секции в толстой и тонкой кишке умершей были обнаружены пленки (псевдомембраны), напоминавшие дифтеритические.

Частота псевдомембранозного колита значительно возросла в 50–60 годы прошлого столетия – в эру начала широкого применения антибиотиков. Первое время развитие заболевания связывали с золотистым стафилококком, однако в 1978 г. было убедительно продемонстрировано, что подавляющее большинство случаев антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита обусловлено инфекцией *Cl. difficile* [1].

Проведенные затем исследования позволили выделить различные варианты антибиотико-ассоциированной диареи, уточнить патогенез псевдомембранозного колита, изучить особенности его клиники и диагностики, разработать схему эффективного лечения. Так, было показано, что антибиотико-ассоциированная диарея может клинически манифестироваться в двух формах: в виде идиопатической диареи, протекающей без лихорадки и воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, прекращающейся самопроизвольно после отмены антибиотиков, и в виде антибиотико-ассоциированного (в тяжелых случаях – псевдомембранозного) колита, характеризующегося высокой лихорадкой, частым жидким стулом с примесью крови, высоким лейкоцитозом, возможностью развития серьезных осложнений (электролитных нарушений, токсического мегаколona и др.).

При этом было отмечено, что *Cl. difficile* выступает в качестве этиологического фактора у 15–25% больных с идиопатической антибиотико-ассоциированной диареей, у 50–70% пациентов с антибиотико-ассоциированным колитом и у 90–100% больных с псевдомембранозным колитом. Столь частая связь различных форм антибиотико-ассоциированной диареи с микроорганизмами *Cl. difficile* обусловлена широкой распростра-

ненностью бессимптомного носительства данной инфекции, составляющей в среднем во взрослой популяции около 5%. При приеме антибиотиков (в первую очередь, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина и цефалоспоринов), угнетающих рост штаммов кишечной палочки, которая в норме подавляет жизнедеятельность *Cl. difficile*, частота носительства возрастает до 15–40% [5]. Эти бактерии вызывают в стационарах типичную нозокомиальную инфекцию, распространяясь через грязные руки.

Было установлено, что в патогенезе псевдомембранозного колита важная роль принадлежит энтеротоксинам А и В, которые вырабатываются *Cl. difficile*. Эти токсины снижают резистентность слизистой оболочки кишечника, повышают ее проницаемость, вызывают дезагрегацию актина и непосредственное повреждение колоноцитов [13].

Достигнут также значительный прогресс в диагностике псевдомембранозного колита. Описана типичная эндоскопическая и гистологическая картина заболевания в виде характерных псевдомембран (налетов кремового цвета размерами 2–8 мм), состоящих из фибрина, слизи, некротизированных эпителиальных клеток и лейкоцитов.

Для обнаружения *Cl. difficile* в клинической практике широко применяется метод культуры тканей, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью и выявляющий токсин В микроорганизмов, а также иммуноферментный метод, позволяющий обнаружить токсины А и В и дающий положительные результаты уже через 2–4 ч.

Наконец, была оптимизирована схема лечения, позволявшая достичь положительного эффекта у 95–100% больных псевдомембранозным колитом. Указанная схема заключалась в пероральном приеме ванкомицина в дозе 125–500 мг 4 раза в сутки или метронидазола в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 7–14 дней.

Однако наблюдения последних лет показали, что проблемы, связанные с колитом, ассоциированным с *Cl. difficile*, еще очень далеки от своего решения.

Прежде всего необходимо отметить все возрастающее эпидемиологическое значение инфекции *Cl. difficile*. Так, частота нозокомиальных случаев колита, ассоциированного с этой инфекцией, возросла начиная с 2000 г. в 4 раза. Если раньше группы риска этого заболевания ограничивались преимущественно госпитализированными или оперированными больными, получающими лечение антибиотиками или цитостатиками, то в настоящее время данные группы пополнились лицами, проживающими в общежитиях, амбулаторными пациентами с хроническими заболеваниями, протекающими с угнетением иммунитета, лицами, вернувшимися из тропических стран, больными

с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [2, 14].

В последние годы в США и Канаде выделен новый штамм *Cl. difficile* (NAPI/027), который характеризуется более высокой вирулентностью, увеличенной продукцией токсинов А и В, устойчивостью к антибиотикам. Колит, вызванный этим штаммом, протекает с более высокими показателями летальности [16].

Накопленный опыт свидетельствует также о том, что применяющийся в диагностике иммуноферментный метод быстрого обнаружения токсинов А и В (метод ЕІА) может давать ложноотрицательные результаты из-за способности некоторых штаммов вырабатывать мутантный токсин А. Поэтому при соответствующей клинической и эндоскопической картине, свойственной колиту, ассоциированному с *Cl. difficile*, эмпирическую терапию следует проводить даже при отсутствии положительных результатов данного исследования.

Наконец, последние публикации позволяют сделать вывод о снижении эффективности антибиотикотерапии у рассматриваемой категории больных. Особенно это относится к применению метронидазола при тяжелых формах заболевания. Если эффективность ванкомицина в таких случаях сохраняется на уровне 97%, то в отношении метронидазола она падает до 76% [17].

Кроме того, серьезной проблемой остается высокая частота рецидивов, составляющая в настоящее время, по разным данным, 15–30% [1, 2, 16]. После повторных курсов лечения она может возрастать до 50% [9]. Не являются редкостью больные с множественными (6 и более) рецидивами заболевания.

Причины развития рецидивов связаны со способностью *Cl. difficile* образовывать споры, которые после прекращения антибиотикотерапии вновь превращаются в вегетативные формы бактерий. Такое объяснение подтверждается экспериментальными исследованиями в условиях *in vitro*. Их результаты показали, что под влиянием ванкомицина погибают только вегетативные формы *Cl. difficile*, тогда как споры этих анаэробных бактерий сохраняют свою жизнеспособность [1].

Установлен ряд факторов, способствующих развитию рецидивов колита после прекращения лечения. К ним относятся: пожилой возраст (старше 70 лет), хронические заболевания почек, наличие сопутствующего сахарного диабета, значительная (более 2 нед) продолжительность диареи при первом обострении, перенесенные незадолго до начала заболевания оперативные вмешательства, назначение наряду с метронидазолом и ванкомицином антибиотиков, не действующих на *Cl. difficile* [6, 8, 9].

В последние годы появились работы (в том числе и метааналитические), свидетельствующие

о том, что прием ингибиторов протонной помпы способствует развитию колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, и повышает риск развития его рецидивов [9, 15]. Так, по сообщениям Y.G. Kim и соавт. [8], в группе больных колитом, ассоциированным с *Cl. difficile*, принимавших ингибиторы протонной помпы, частота последующих рецидивов заболевания составила 47,6%, а у больных, которые не принимали эти препараты, — 4,8%. Полагают, что повышение риска развития анализируемой формы колита и частоты его рецидивов связано с исчезновением бактерицидных свойств соляной кислоты по отношению к бактериям и их спорам в условиях антисекреторной терапии [11]. Впрочем, по наблюдениям B.R. Dalton и соавт. [3], ингибиторы протонной помпы повышают вероятность возникновения колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, очень незначительно и польза данных препаратов (в тех случаях, когда они действительно необходимы) значительно превышает риск развития этого заболевания.

Рецидивы колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, возникают обычно спустя 3–10 дней после отмены ванкомицина или метронидазола. Их клинические симптомы бывают обычно идентичны первым обострениям заболевания, хотя выраженность рецидивов может отличаться от первых обострений как в большую, так и в меньшую сторону. В анализах кала в период рецидивов также определяется токсин *Cl. difficile* [1].

Лечение рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, как и при первых обострениях, проводится повторными курсами ванкомицина и метронидазола в стандартных дозах или бацитрацином (в дозе 25 000 ЕД 4 раза в день) в течение 10–14 дней, которое также нередко бывает успешным [1]. При этом было отмечено, что больные, у которых прием метронидазола оказывается неэффективным, в 90% случаев хорошо отвечают на прием ванкомицина [6].

В качестве альтернативы можно назначать пролонгированные (на протяжении 4–6 нед) курсы ванкомицина в дозе 125 мг 4 раза в день в комбинации с пробиотиками. Проведенный мета-анализ, охватывавший 25 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 3164 больных, показал, что только сахаромыцеты (*Sacharomyces boulardi*) были эффективны при антибиотико-ассоциированном колите, связанном с *Cl. difficile* [10]. Препарат применяется обычно в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 4 нед.

В дополнение к ванкомицину могут назначаться также адсорбенты, связывающие токсины *Cl. difficile*: колестирамин или колестипол по 4 г 3–4 раза в сутки либо диоктаэдрический смектит (смекта) по 9–12 г/сут. Смекта, кроме того, оказывает цитопротективное действие, увеличивая толщину слоя и вязкость пристеночной слизи, нормализует кишечную проницаемость, оказывает

гемостатический эффект при геморрагиях в слизистую оболочку кишечника.

После стандартного курса ванкомицина хорошо зарекомендовало себя применение у таких пациентов рифаксимины в дозе 400–800 мг/сут в течение 2 нед, что может привести к прекращению рецидивирования диареи [4].

В качестве резервного способа лечения рецидивов колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, рассматривается ректальная бактериотерапия – введение в толстую кишку (с помощью колоноскопии или так называемой ретенционной клизмы) взвеси фекальных масс, взятых от здоровых доноров или родственников 1-й степени родства. Несмотря на приводимые в литературе хорошие результаты (быстрый клинический и эндоскопический эффект, отсутствие рецидивов), значительный опыт применения данного способа лечения пока еще не накоплен [7, 12]. Осторожное отношение к этому методу – помимо эстетической стороны – определяется и возможностью передачи таким образом различных инфекций.

При тяжелом течении колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, комбинируют пероральный прием ванкомицина (иногда применение через

назогастральный зонд или в клизме) с внутривенным введением метронидазола (500–750 мг 3 раза в сутки). Использование кортикостероидов у больных с тяжелой формой заболевания оказывается неэффективным. При развитии токсического мегаколона, сохранении высокого лейкоцитоза, повышении уровня креатинина в сыворотке крови ставится вопрос об оперативном лечении [16].

## Заключение

Таким образом, современное течение колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, характеризуется повышением частоты рефрактерных и рецидивирующих форм данного заболевания. Выделен ряд факторов, способствующих возникновению этих форм (пожилой возраст, значительная длительность диареи при первом обострении, дополнительный прием ингибиторов протонной помпы и др.). Лечение рефрактерных и рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, включает в себя повторные курсы ванкомицина и метронидазола, дополняемые в необходимых случаях рифаксимином и пробиотиками (*Sacharomyces boulardi*).

## Список литературы

1. Barlett J.C. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Ed. M. Feldman et al. – 7th ed. – Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 2002. – P. 1914–1931.
2. Bauer T. Darminfektionen (*Clostridium difficile*, Norovirus) // XIII Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee. – Freiburg, 2010. – S. 235–238.
3. Dalton B.R., Lye-Maccannell T., Henderson E.A. et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 626–634.
4. Johnson S., Schriever Ch., Galang M. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Brief report // CID. – 2007. – Vol. 44. – P. 1–3.
5. Jumaa P., Wren B., Tabaqchali S. Epidemiology and typing of *Clostridium difficile* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 1035–1040.
6. Jung K.S., Cheon J.H., Park J.J. et al. Risk factors of treatment failure and relapse after metronidazole or vancomycin treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a 10-year study in a single tertiary center in Korea // Gut. – 2009. – Vol. 58 (suppl. II). – P. 406.
7. Kassam Z., Rajveer H., Marshall K., Lee Ch.H. Fecal transplantation via retention enema is effective for recurrent or refractory *Clostridium difficile* associated diarrhea // DDW – New Orleans. – 2010. – Abstract. – P. 1223.
8. Kim Y.G., Jang B-I, Choi E.J. et al. Association of proton pump inhibitors with recurrent *Clostridium difficile* associated disease: a matched case-control analysis by using propensity score // DDW – New Orleans. – 2010. – Abstract. – P. 1231.
9. Koro N., Abdalla Y., Kanwal F. et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a retrospective case-control study // DDW – New Orleans. – 2010. – Abstract. – P. 1229.
10. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 812–822.
11. Morga M., Barr M., Mercogliano G., Kuntz C. Proton pump inhibitors increase risk of severe disease among patients hospitalized with *Clostridium difficile* associated diarrhea // DDW – New Orleans. – 2010. – Abstract. – P. 1225.
12. Naegals S., Ruytjens I., Terriere L. et al. Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* colitis, an underused treatment modality // Gut. – 2009. – Vol. 58 (suppl. II). – P. 407.
13. Pothoulakis Ch. Pathogenesis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 1041–1047.
14. Rodermann J.R., Dubberke E.R., Reske K.A. et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 339–344.
15. Shukla S., Shukla A., Guha S., Mehboob Sh. Use of proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a meta-analysis // DDW – New Orleans. – 2010. – Abstract. – P. 1230.
16. Surawicz Ch.M. Refractory and recurrent *C. difficile* colitis: what are the latest treatment options and what works // AGA spring postgraduate course. – New Orleans, 2010. – P. 153–176.
17. Zar F. et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45. – P. 302–307.