

УДК 616.34-008.314.4-02:615.33.035.2

## Антибиотикоассоциированные диареи

В.А. Малов

Кафедра инфекционных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Диареи, связанные с приемом антибиотиков, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и эпидемиологии *антибиотикоассоциированных диарей* (ААД). Представлены различные клинические варианты и особенности течения ААД. Проанализированы преимущества и недостатки различных методов микробиологической диагностики инфекции, вызванной *Clostridium diffi-*

*cile*, являющейся наиболее частой причиной развития ААД. В статье рассмотрены основные подходы к лечению *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, особое внимание уделено показаниям к назначению антимикробных препаратов и выбору схем этиотропной терапии.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированные диареи, *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит, антибактериальная терапия.

### Antibiotic-Associated Diarrhea

V.A. Malov

Department of Infectious Diseases, Moscow Medical Academy named under I.M. Setchenov, Moscow, Russia

Diarrhea, which is associated with the usage of antimicrobials, is one of the important problems in clinical practice. This article reviews the questions of etiology, pathogenesis and epidemiology of *antibiotic-associated diarrhea* (AAD). Clinical forms and features of the AAD are discussed. Advantages and disadvantages of different microbiological diagnostics for *Clostridium difficile* infection, which

is the most common cause of the AAD are also analyzed. The main approaches to the management of *Clostridium difficile* colitis, indications for use of antibacterial therapy and problems of the choice of antimicrobials are presented.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, antimicrobial therapy.

### Введение

На протяжении всей истории человечества именно инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей. История изо-

билует многочисленными мифами и легендами, свидетельствующими о том страхе, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней. Именно этот страх и заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий по предотвращению распространения эпидемий.

Контактный адрес:

Валерий Анатольевич Малов

119881, Москва, ул. Б. Пироговская, 2/6

ММА им. И.М. Сеченова

Эл. почта: malov.vladimir@mtu.net.ru

Окончательно идея борьбы с инфекциями приобрела научную основу благодаря работам Р. Коха и Л. Пастера. С этого времени стала возможной разработка научно обоснованных принципов контроля за многими инфекционными болезнями и управления ими.

Величайшей вехой на пути борьбы человечества с инфекционными болезнями явилось открытие и внедрение в клиническую практику антимикробных препаратов [1]. Благодаря высокой эффективности лечения инфекционных болезней антибиотиков (антимикробные препараты) первоначально даже называли чудо-препаратами. Однако понадобилось несколько десятилетий, чтобы лишний раз убедиться в том, что чудес не бывает.

Длительное время на нежелательные эффекты при применении антибиотиков просто не обращали должного внимания, хотя их наличие никто и не отрицал: слишком впечатляющими были результаты их применения. Однако сегодня можно говорить не просто о нежелательных реакциях и эффектах, а о глобальных тенденциях, требующих решения.

Одной из актуальных проблем клинической медицины является развитие у пациентов на фоне применения антимикробных препаратов *антибиотикоассоциированных диарей* (ААД). По данным различных авторов, частота развития ААД у госпитализированных пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия predisposing факторов может варьировать от 3 до 29% [2]. Причем ААД могут протекать в различных формах – от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита.

Широкое применение антибактериальных препаратов в стационарах различного профиля придает данной проблеме общеклиническое значение. Как показывают многочисленные клинические наблюдения, не только спорадические, но и групповые случаи ААД могут регистрироваться в хирургических, терапевтических, урологических, гериатрических и других стационарах. В то же время в нашей стране данной проблеме пока уделяется недостаточное внимание, что отнюдь не свидетельствует об отсутствии больных ААД [3]. Недостаточная же информированность врачей о данной проблеме приводит к тому, что диареи у пациентов, получающих *антибактериальную терапию* (АБТ), чаще всего объясняют «дисбактериозом кишечника», который может служить лишь фоном для колонизации кишечника потенциально патогенной микрофлорой.

### История вопроса

Вполне очевидно, что термин ААД мог появиться только после внедрения в клиническую практи-

ку антибиотиков. Однако парадоксом данной проблемы является то, что одна из самых тяжелых форм антибиотикоассоциированного поражения кишечника, а именно *псевдомембранозный колит* (ПМК), впервые был описан задолго до открытия антибиотиков.

В 1893 г. американский хирург J. Finney [4] описал клинический случай развития тяжелой диареи, закончившийся смертью 22-летней женщины после операции на желудке. На аутопсии в кишечнике были обнаружены специфические образования, описанные как «дифтеритические мембраны», что собственно и предопределило введение термина «псевдомембранозный колит». Развитие данного заболевания в доантибактериальную эру встречалось очень редко и было связано, как правило, с тяжелыми травмами и операциями на желудочно-кишечном тракте. Поскольку первыми критериями ПМК были патогистологические данные, этот диагноз устанавливался только посмертно.

В середине 50-х годов I.L. Bennett, повторно изучая оригинальный патогистологический материал клинического случая, описанного J. Finney, обнаружил в нем большое количество грамположительных кокков. Поскольку эти наблюдения по времени проведения совпали с эпохой интенсивного изучения стафилококков, этого оказалось достаточно, чтобы рассматривать *Staphylococcus aureus* как потенциальный этиологический фактор ПМК.

Однако, несмотря на большое количество публикаций, далеко не все исследователи единодушно разделяли это мнение. P. Dawson-Edwards и D.M. Morrissey (1955) опубликовали свои наблюдения, согласно которым *S. aureus* был обнаружен в фекалиях только у одного из 35 больных энтероколитом, развившимся после хирургического вмешательства на кишечнике. Несколько позднее наблюдения W.H. Dearing и соавт. (1960) усилили сомнения по поводу роли *S. aureus* в развитии ПМК, поскольку ими было показано отсутствие стафилококков в кале у 11 из 18 больных ПМК.

С теорией стафилококковой этиологии ПМК связан еще один весьма примечательный факт. Пытаясь предотвратить развитие инфекционных осложнений, в частности стафилококковых, у хирургических больных, врачи стали широко применять антибиотики, из которых наибольшей антистафилококковой активностью обладал клиндамицин. Широкое применение антибиотиков способствовало установлению факта учащения развития диарей и ПМК у пациентов, получающих АБТ. В начале 70-х годов прошлого века F. Tedesco и соавт. установили, что у 21% из 200 пациентов, получавших клиндамицин, на фоне терапии развился диарей-

Таблица 1. Сравнительная характеристика антибиотикоассоциированной диареи в зависимости от причины ее возникновения [13]

Характеристика	<i>C. difficile</i>	Другие причины
<b>Наиболее часто назначаемые антибиотики</b>	Линкосамиды, цефалоспорины, пенициллины	Линкосамиды, цефалоспорины, ко-амоксиклав
<b>Анамнез</b>	Обычно нет упоминания о непереносимости антибиотиков	В анамнезе часто отмечается диарея при приеме антибиотиков
<b>Клиническая картина</b>		
Диарея	Может быть профузной; признаки колита со спастическими болями, лихорадкой, лейкоцитами в фекалиях	Обычно легкая или среднетяжелая, без признаков колита
Данные КТ или эндоскопии	Обычно обнаруживаются признаки колита (но не энтерита)	Обычно в пределах нормы
Осложнения	Гипоальбуминемия, анасарка, токсический мегаколон, рецидивирование	В большинстве случаев нет, за исключением редких случаев дегидратации
Исследование на токсины <i>C. difficile</i>	Положительное	Отрицательное
<b>Эпидемиологические особенности</b>	Могут быть эпидемические/эндемические случаи в стационарах, хосписах и домах престарелых	Спорадические случаи
<b>Лечение</b>		
Отмена антибиотиков	Может привести к выздоровлению, однако часто наблюдается персистенция или прогрессия симптомов	Обычно приводит к исчезновению симптомов
Препараты, снижающие перистальтику кишечника	Противопоказаны	Часто назначаются
Метронидазол или ванкомицин внутрь	Положительный эффект	Не назначаются

ный синдром, а у 10% – ПМК (диагноз устанавливался на основании результатов эндоскопического исследования).

Несмотря на то что стафилококковая этиология ПМК не получила однозначного подтверждения, тем не менее инфекционный генез этого заболевания никогда не ставился под сомнение, поскольку о нем свидетельствовали патоморфологические данные. В 1974 г. были опубликованы наблюдения R.H. Green, в которых было показано, что копрофильтрат и гомогенат пораженных тканей лабораторных животных, больных колитом, развившемся на фоне приема антибиотиков, обладают цитопатическим действием в культуре клеток. Несмотря на то что вирусы в исследуемом материале обнаружены не были, автор допускал вирусную природу поражения. В 1977 г. H.E. Larsen и соавт., исследуя копрофильтраты, полученные от пациентов с ПМК, показали его цитопатическое действие в культуре HeLa клеток, клетках почек макак резус и эмбриональных клетках человека. Эти данные позволили авторам впервые высказать мысль о роли неизвестных бактериальных токсинов в развитии ПМК.

Несмотря на то, что над расшифровкой этиологии ПМК работали несколько научных групп, приоритет установления этиологической роли

*Clostridium difficile* в развитии ПМК принадлежит группе J.G. Bartlett, который впервые доложил о результатах своих исследований в октябре 1977 г. на конгрессе ICAAC в Нью-Йорке.

### Этиология

Хотя на сегодняшний день *C. difficile* и рассматривается как один из наиболее важных этиологических факторов развития ААД, только этим микробом невозможно объяснить все случаи диареи и колитов, развившихся на фоне АБТ. Так, согласно многочисленным данным, *C. difficile* ответственна за развитие только 10–30% случаев ААД, 50–75% антибиотикоассоциированные колиты (ААК), в то время как фактически все случаи ПМК обусловлены этим микроорганизмом [5]. Хотя роль других возбудителей изучена недостаточно полно тем не менее, имеющиеся наблюдения свидетельствуют, что ААД могут быть обусловлены и другими микробами, такими, как *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens* тип А, *Staphylococcus aureus* и, возможно, грибы рода *Candida* [6–12].

Также существует ряд неинфекционных причин развития диареи на фоне приема антибиотиков (табл. 1). Так, например, эритромицин действует на мотилиновые рецепторы, клавулановая кислота и

Таблица 2. Частота обнаружения *C. difficile* и их токсинов в фекалиях различных популяций, %

Категории	Выделение культуры	Обнаружение токсина
Пациенты с ААД без колита	15–30	15–25
Пациенты с ПМК	90–100	90–100
Пациенты, получающие антибиотики (без диареи)	10–20	2–8
Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, не получающие антибиотики	2–3	0–1
Здоровые взрослые	2–3	0–0,5
Здоровые новорожденные	30–70	5–60

ее метаболиты стимулируют моторику тонкой кишки, пенициллины могут вызывать сегментарный колит, тетрациклины – оказывать непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [14].

В результате снижения количества анаэробов в кишечнике на фоне АБТ нарушается метаболизм углеводов, что, в свою очередь, может приводить к осмотической диарее. Кроме того, некоторые неантибактериальные препараты могут являться причиной развития диареи: слабительные препараты, антациды, рентгеноконтрастные препараты, препараты, содержащие лактозу и сорбитол, нестероидные противовоспалительные препараты, антиаритмические препараты, холиномиметики [15].

*C. difficile* впервые изолировали I.C. Hall и E. O'Toole из кишечника новорожденных детей в 1935 г. Свое название микроб получил ввиду трудностей, связанных с их выделением и культивированием. I.C. Hall и E. O'Toole описали данный микроорганизм как облигатный грамположительный спорообразующий анаэроб. Несмотря на то, что в эксперименте на лабораторных животных ими была установлена способность *C. difficile* к выработке нейротоксина, роль данного микроба в патологии человека долго оставалась неустановленной. Только в середине 70-х годов после проведения целенаправленных исследований было установлено, что *C. difficile* широко распространена в природе, обнаруживается в фекалиях многих животных и *in vitro* способна вырабатывать летальный токсин. Действие токсина может быть нейтрализовано антисывороткой к *Clostridium sordelli*, а токсигенные штаммы *C. difficile* обнаруживаются в стуле больных ПМК и ААД.

### Эпидемиология

*C. difficile* широко распространена в природе и обнаруживается в почве, морской и речной воде. Благодаря способности к спорообразованию микроб может долго (несколько месяцев) сохранять свою жизнеспособность во внешней среде.

Некоторые домашние животные, такие, как кошки и собаки, в 20–40% случаев могут быть носителями *C. difficile* [16]. И все же, несмотря на убиквитарность распространения *C. difficile*, инфицирование людей, как правило, происходит в условиях больничной среды (табл. 2).

Как установили К.Н. Kim и соавт. [17], культура *C. difficile* может высеваться с различных объектов больничной среды, включая пол, стены, постельные принадлежности, а также с рук медицинского персонала.

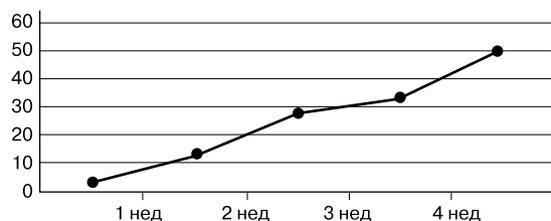
Как видно из данных табл. 2, носительство *C. difficile* у взрослых обнаруживается не более чем в 3% случаев, а асимптоматическое носительство у госпитализированных пациентов, получающих АБТ, может достигать 20%. Наиболее высокий показатель высеваемости клостридий регистрируется у новорожденных, хотя в этой возрастной группе развитие клинически манифестных форм болезни не происходит, что, по-видимому, объясняется отсутствием у новорожденных высокоаффинных рецепторов к токсинам возбудителя [18].

У детей старше года высеваемость *C. difficile* из кала существенно снижается, достигая показателей здорового носительства у взрослых. Многие авторы указывают на то, что лица моложе 20 лет редко становятся носителями *C. difficile*. Обязательное условие для формирования носительства у людей – нарушение состава нормальной эндогенной микрофлоры толстой кишки. В многочисленных клинико-экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что неизменная нормальная эндогенная микрофлора способна эффективно ингибировать колонизацию кишечника *C. difficile*.

Многолетние наблюдения в различных лечебных учреждениях свидетельствуют об увеличении частоты выявления инфекции *C. difficile* у госпитализированных пациентов, что даже потребовало внесения изменений в Международную классификацию болезней [19].

В исследованиях последних лет показано, что риск развития ААД, обусловленной *C. difficile*, у

лиц, получающих АБТ, составляет менее 1 на 10 000, а у госпитализированных пациентов – 0,5–1 на 100 тыс. [20]. Следует отметить, что длительность госпитального лечения может существенно влиять на частоту формирования носительства *C. difficile* (см. рисунок).



Частота колонизации кишечника *C. difficile* в зависимости от длительности госпитального лечения больных, %

Как показывают результаты некоторых исследований, в частности L.V. McFarland и соавт. [21], развитие ААД чаще бывает связано с экзогенным инфицированием пациентов, а не активацией инфекции при асимптоматическом носительстве бактерий. Из 339 наблюдавшихся ими пациентов, поступивших в госпиталь и имевших изначально отрицательные результаты бактериологического исследования на *C. difficile*, колонизация им кишечника была документирована у 21% случаев, из которых, в свою очередь, диарея развилась у 37%.

Для развития клинически манифестных форм болезни требуется не только колонизация кишечника токсигенными штаммами возбудителя, но и действие определенных факторов риска, характерных в основном для госпитализированных пациентов. Именно в силу этого инфекцию, вызванную *C. difficile*, сегодня рассматривают преимущественно как нозокомиальную.

Наиболее значимым фактором риска развития ААД служит предшествующая АБТ [22]. Ее значение как ко-фактора развития инфекции, вызванной *C. difficile* вполне понятна и объяснима, поскольку необходимым условием развития ААД является нарушение микробиоценоза кишечника.

Наиболее часто развитие инфекции *C. difficile* бывает связано с применением таких антибиотиков, как линкосамиды (клиндамицин), пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин) и цефалоспорины [11, 13]. Если в 70-х годах прошлого века наибольшее значение в развитии ААД имели такие препараты, как клиндамицин и ампициллин, то в настоящее время на лидирующие позиции вышли цефалоспорины, особенно III поколения. Помимо антимикробных препаратов

развитию ААД могут способствовать и антинеопластические химиотерапевтические препараты, например метотрексат (табл. 3).

Следует помнить, что доза препарата, способ и кратность его введения, длительность терапии мало влияют на возможность развития ААД. В то же время имеются отдельные описания клинических случаев развития инфекции *C. difficile* у лиц, не получавших никаких препаратов, способных нарушать или изменять микробиоценоз кишечника.

Факторами, повышающими риск развития ААД у госпитализированных пациентов, являются возраст и тяжелые сопутствующие заболевания (ожоговая болезнь, уремия, лейкозы и др.). Достоверно установлено, что у людей старше 60 лет частота обнаружения *C. difficile* в испражнениях в десятки раз превышает аналогичный показатель у лиц молодого возраста, хотя причины данного явления пока остаются недостаточно изученными.

Противоречивы сведения о взаимосвязи ВИЧ-инфекции с развитием инфекции *C. difficile*. С одной стороны, вполне логично допустить, что пациенты с ВИЧ-инфекцией должны составлять группу риска ввиду снижения противоинфекционной резистентности организма [23]. Однако, согласно другим наблюдениям [24], частота развития инфекции *C. difficile* у ВИЧ-инфицированных практически такая же, как в группе серонегативных пациентов. Значительное снижение количества CD4<sup>+</sup>-клеток существенно повышает риск развития инфекции за счет того, что таким пациентам проводится массивная АБТ.

Таблица 3. Антимикробные препараты, применение которых может осложняться развитием антибиотикоассоциированных диарей и колитов, обусловленных *C. difficile* [4]

Относительно часто	Редко
Цефалоспорины	Тикарциллин/ клавуланат
Ампициллин и амоксициллин	Хлорамфеникол
Клиндамицин	Метронидазол
Другие пенициллины	Амфотерицин В
Эритромицин и другие макролиды	Хинолоны
Тетрациклины	Рифампицин
Триметоприм/сульфаметоксазол	5-Фторурацил
	Метотрексат
	Доксорубицин
	Циклофосфамид
	Аминогликозиды
	Сульфаниламиды

## Патогенез

Ключевым фактором в развитии ААД является нарушение состава эндогенной микрофлоры кишечника [25]. Значение влияния этого фактора особенно хорошо видно на лабораторных (экспериментальных) моделях инфекции. Обычно лабораторные животные резистентны к колонизации кишечника *C. difficile*. Однако повреждение микроэкосистемы кишечника при назначении антибактериальных препаратов приводит к воспроизведению типичной патоморфологической картины ПМК.

Воспроизведение экспериментального колита у хомяков описано при использовании широкого спектра антибактериальных препаратов: ампициллина, нафциллина, пенициллина, тикарциллина, карбенициллина, цефалоспоринов (цефамандола, цефаклора, цефазолина, цефокситина, цефалексина, цефалоридина, цефалотина, цефрадина), клиндамицина, гентамицина, имипенема, метронидазола и реже тетрациклинов, хлорамфеникола, сульфаниламидов [26].

Обычно у пациентов с ААД *C. difficile* в копрокультуре обнаруживается не менее  $10^8$  КОЕ/мл. Развитие манифестных форм болезни связывают с выработкой бактериями токсинов А и В, являющихся важнейшими факторами патогенности. ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. Большинство штаммов, выделяемых от пациентов с симптомами ААД, продуцируют оба токсина (до 75%), хотя в литературе имеются указания на то, что от больных могут быть выделены штаммы, продуцирующие только один токсин [27].

Оба токсина являются крупными белковыми экзотоксинами с молекулярной массой 308 кД (токсин А – энтеротоксин) и 269 кД (токсин В – цитотоксин) с 45% гомологичностью по аминокислотному составу, что определяет некоторую схожесть их биологической активности.

Токсин А *in vivo* связывается со специфическими рецепторами, содержащими галактоза- $\beta$ -1,4-*N*-ацетилглюкозамин, который входит в состав полисахаридных антигенов, обнаруживаемых на эпителиальных клетках кишечника человека. Для токсина В рецепторы пока остаются неидентифицированными. Общая черта в действии этих токсинов – цитопатический эффект, который они реализуют через инактивацию Rho-протеинов, входящих в семейство малых гуанозинтрифосфат (GTP)-связывающих протеинов, которые регулируют функции актина цитоскелета клеток и процесс трансдукции клеточных сигналов [28].

Обусловленная токсинами дисрегуляция Rho-протеинов приводит к разрушению цитоскелета,

округлению клеток, ретракции и апоптозу. Оба токсина, обладая синергидным действием, вызывают развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки (посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов) с секрецией богатого белком экссудата, содержащего нейтрофилы, моноциты и слущенные энтероциты. Кроме того, токсин А стимулирует секрецию жидкости в просвет кишечника.

Как установлено в экспериментах на животных, при введении токсинов *C. difficile* в лигированную петлю тонкой кишки очень быстро развивается лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки с последующим ее отеком и цитолизом эпителиальных клеток. Позднее в воспалительном инфильтрате обнаруживаются полиморфно-ядерные лейкоциты и мононуклеарные клетки.

И все же многие стороны патогенеза инфекции, обусловленной *C. difficile*, пока остаются недостаточно изученными. Не совсем ясно, в частности, в силу каких причин у пациентов, в кале которых обнаруживаются токсигенные штаммы клостридий, не формируется типичный клинический синдромокомплекс (табл. 2). Если у новорожденных это связывают с несовершенством рецепторного аппарата кишечного эпителия [18], то у взрослых это может быть обусловлено наличием антитоксических антител, обнаруживаемых у 60–70% пациентов старше 3 лет [29]. Хотя, с другой стороны, имеются данные, что даже секреторные антитоксические антитела класса А не всегда защищают больных от развития диареи и колита, обусловленных *C. difficile* [30].

## Клиническая картина

Клиническое течение инфекции *C. difficile* может варьировать в очень широких пределах: от асимптоматического носительства до тяжелых и даже фульминантных форм заболевания.

Асимптоматическое носительство *C. difficile* в силу отсутствия клинической манифестации имеет ограниченное клиническое значение и может быть установлено только по результатам бактериологического и токсикологического исследований кала.

Хотя развитие ААД, обусловленной *C. difficile*, принципиально не зависит от возраста пациента, тем не менее средний возраст заболевших составляет, как правило, около 60 лет.

Клинически манифестные формы заболевания чаще развиваются либо непосредственно на фоне проводимой антибактериальной терапии, либо в среднем в течение 10 дней после ее прекращения, хотя имеются наблюдения, когда ААД развивалась даже по прошествии 2 и более месяцев после прекращения приема антибактериальных препаратов.

Диарея является одним из наиболее постоянных клинических синдромов, выявляемых у пациентов с ААД, однако ее характер может существенно варьировать. Чаще регистрируется умеренная диарея с частотой стула от 3 до 10 раз в сутки, однако, согласно наблюдениям, у 10–15% пациентов может регистрироваться диарея с примесью крови, а в отдельных случаях – обильная водянистая диарея, как при холере [13, 31]. Типичным признаком являются длительность диарейного синдрома и его резистентность к терапии, хотя это зависит от характера и глубины патоморфологических изменений в слизистой оболочке кишечника.

Как правило, длительный диарейный синдром (до 8–10 нед) регистрируется у больных ААК. В этих случаях помимо диареи сопутствующими проявлениями болезни бывают признаки интоксикации: слабость, недомогание, лихорадка, тошнота, анорексия и др. В некоторых случаях диарейный синдром носит перемежающийся характер, сменяясь нормальным стулом через 1–2 дня. О тяжелом течении ААК и развитии ПМК свидетельствует появление таких признаков, как лихорадка (свыше 38,5 °С), спастические боли в животе, лейкоцитоз (свыше  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ), дегидратация, гипоальбуминемия [13, 32].

При прогрессировании болезни могут развиваться такие осложнения, как токсический мегаколон, перфорация стенки толстой кишки с развитием перитонита, инфекционно-токсический шок. Ввиду того, что *C. difficile* не обладает инвазивными свойствами, крайне редко регистрируются внекишечные проявления болезни. Описанные случаи развития абсцесса селезенки и остеомиелита обусловливались вторичной бактериальной инфекцией [33].

Серьезной проблемой инфекции *C. difficile* является возможное развитие ее рецидивов, частота которых даже при адекватной этиотропной терапии, по данным различных авторов, варьирует от 5 до 64% (в среднем – 20–25%) [34, 35]. Обычно они развиваются на 2–28-й день (в большинстве случаев – до 10-го дня) после окончания курса этиотропной терапии и по клиническим проявлениям практически ничем не отличаются от первичных форм болезни.

Рецидивы могут также протекать тяжело с развитием осложнений. Факторами риска их развития являются: пожилой возраст, перенесенные операции на органах брюшной полости, хроническая почечная недостаточность, женский пол, развитие болезни в весенний период.

Механизмы формирования рецидивов пока остаются недостаточно ясными. L. Купе и соавт. [36], наблюдая за 63 пациентами с первичной инфекцией *C. difficile* в течение 60 дней, установили 9-кратное увеличение риска рецидивирующего течения болезни у лиц с низкими титрами сывороточных IgM-антител к токсину А, определяемых на 3-й день болезни, и 48-кратное возрастание риска при низких титрах IgG-антител к токсину А, определяемых на 12-й день болезни.

### Диагностика

Диагностика инфекции *C. difficile* представляет некоторую трудность ввиду невозможности многих лабораторий провести адекватные исследования. Об ААД, обусловленной *C. difficile*, следует думать во всех случаях, когда диарейный синдром развился у пациентов, которые получали АБТ в течение предшествующих 2 мес либо если диарея появилась

Таблица 4. Чувствительность и специфичность различных методов диагностики инфекции, обусловленной *C. difficile* [4]

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Цель применения
Эндоскопия	51	≈100	Диагностика ПМК
Копрокультура <i>C. difficile</i>	89–100	84–99	Высокочувствительный метод, необходимо дополнительное определение токсигенности
Цитотоксический эффект на культуре клеток	67–100	85–100	Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД
Иммуоферментный анализ (определение токсина/ов)	63–99	75–100	Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД
Латекс-агглютинация (определение антигенов <i>C. difficile</i> )	58–92	80–96	Метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью Быстрота получения результата исследования
ПЦР-диагностика (определение генов)	Не известно	Не известно	Данные уточняются

через 3 дня после госпитализации. В табл. 4 представлены данные о чувствительности и специфичности различных методов диагностики инфекции *C. difficile*.

По чувствительности и специфичности бактериологический (культуральный) метод является вполне адекватным методом диагностики инфекции, обусловленной *C. difficile*. Однако у него есть два существенных недостатка:

1) он не позволяет непосредственно идентифицировать токсигенные штаммы, в то время как известно, что именно токсинам А и В отводится ключевая роль в развитии болезни;

2) невозможность получения заключения в течение 24–48 ч.

Для выделения клостридий используется селективный агар, содержащий цикloserин, цефокситин и фруктозу (ССФА). Данная среда позволяет идентифицировать *C. difficile*, если ее количество в 1 г фекалий составляет не менее 2000 микробных клеток в общей популяции микробов  $6 \cdot 10^{10}$ .

Таким образом, бактериологический метод не является самостоятельным методом и требует проведения дополнительных исследований по обнаружению токсинов. Большинство лабораторий в нашей стране не проводит бактериологическое исследование на *C. difficile*.

Из всех методов обнаружения токсинов *C. difficile* «золотым стандартом» является исследование цитопатического эффекта в культуре клеток. Это наиболее чувствительный метод, при использовании которого порог чувствительности составляет всего 10 пг токсина В. При его постановке документируется не только сам цитопатический эффект на монокультуре клеток млекопитающих, который регистрируется уже через 24–48 ч, но и контролируется нейтрализующий эффект от одновременного применения антитоксических сывороток против *C. difficile* или *C. sordellii*. Чувствительность данного метода составляет более 90% [37].

В силу достаточно сложной технологии этот метод доступен только немногим лабораториям. К серьезным недостаткам цитотоксического метода можно отнести высокую стоимость анализа, недостаточную стандартизованность, длительность его проведения (свыше 48 ч) и необходимость поддержания культуры клеток. В связи с этим вполне естественными выглядят попытки поиска менее трудоемких и дорогих методов исследования, но адекватных по чувствительности и специфичности цитотоксическому тесту. Однако следует помнить, что при определении в копрофильtrate токсинов *C. difficile* положительные результаты могут регистрироваться длительное время даже после купирования

клинических признаков болезни. В связи с этим обнаружение токсинов следует использовать только для ранней диагностики ААД, обусловленных *C. difficile*, но не для контроля эффективности лечения.

Одним из первых наиболее доступных коммерческих тестов обнаружения токсина А в копрофильtrate был метод латекс-агглютинации, который стал использоваться с 80-х годов прошлого века. Недостаток метода состоит в том, что он давал положительные реакции и с некоторыми нетоксическими белковыми продуктами не только *C. difficile*, но и других клостридий, что значительно снижало его специфичность. В настоящее время этот метод рекомендуется использовать только для скрининговых исследований.

С 90-х годов большинство лабораторий стали использовать иммуноферментный анализ, который позволяет обнаруживать не только токсин А, но и токсин В. По чувствительности данный метод несколько уступает цитотоксическому методу (порог чувствительности – от 100 до 1000 пг токсина А или В), за счет чего частота ложноотрицательных результатов составляет 10–20%. Однако результаты исследования получают уже через 2–3 ч.

Кроме того, сегодня для обнаружения токсинов в копрофильtrate некоторые лаборатории используют дот-иммуоблотинг и полимеразную цепную реакцию.

Несмотря на очевидный прогресс в методических подходах к диагностике инфекции *C. difficile*, не утратили своего практического значения и эндоскопические методы исследования, особенно при диагностике ПМК. Так, J.M. Bergstein и соавт. [38] установили, что из 29 пациентов, у которых в копрофильtrate были обнаружены токсины клостридий, только у 55% при сигмоидоскопии выявились типичные признаки ПМК, у 14% – признаки неспецифического колита и у 31% – отсутствие изменений слизистой оболочки. Особенно высока сопоставимость результатов эндоскопического исследования с токсикологическими в случае развития у больных ПМК – свыше 95%.

В большинстве случаев у больных ПМК патологические изменения в слизистой оболочке толстой кишки локализуются в дистальном отделе, в силу чего вполне адекватным исследованием может быть сигмоидоскопия, однако в  $\frac{1}{3}$  случаев изменения локализуются в правом углу толстой кишки, и для их выявления необходима колоноскопия.

К типичным эндоскопическим признакам ПМК относится обнаружение на слизистой оболочке толстой кишки округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек диаметром от 2 до 10 мм, распола-

Таблица 5. Клиническая эффективность различных схем этиотропной терапии

Препарат	Схема применения	Эффективность, %	Частота рецидивов, %
Метронидазол	250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней	94–95	5–16
Ванкомицин	125 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней или 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней	86–100	15–33
Бацитрацин	20 000–25 000 ЕД 4 раза в сутки в течение 7–10 дней	76–80	42
Тейкопланин	100–400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней	96–98	8
Фузидиевая кислота	500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней	93	28

гающихся на неизменной или малоизмененной слизистой оболочке, которые при прогрессировании процесса могут сливаться. Хотя следует помнить, что на более ранних стадиях болезни, пока не сформировались фибриновые бляшки, могут обнаруживаться только небольшие (1–2 мм) язвы, выявление которых малоинформативно из-за своей неспецифичности. В этих случаях биопсия пораженных участков позволяет выявить характерные для ПМК патогистологические изменения (фибрин, муцин, слущенные эпителиальные клетки, разрушенные лейкоциты и микрофлора кишечника).

Однако, учитывая риск проведения эндоскопического исследования для пациентов с ПМК (опасность перфорации кишечника), этот метод применяется только в исключительных случаях для urgentной диагностики ПМК [39].

### Лечение

Общие принципы лечения пациентов с ПМК или ААК, обусловленными *C. difficile*, включают:

- по возможности отмену антибактериального препарата, прием которого спровоцировал развитие болезни;
- проведение поддерживающей терапии, направленной на восстановление водно-электролитного баланса.

Как показывают некоторые наблюдения [40], такая тактика приводит к прекращению диареи только у 15–25% больных, в то время как в большинстве случаев возникает необходимость проведения специфической АБТ. Показанием к АБТ служит прежде всего тяжесть течения болезни. В случаях легкого течения болезни за пациентом проводят наблюдение в течение 48 ч. Если в этот период выявляются признаки утяжеления состояния больного, что проявляется нарастанием температуры тела, усилением диареи, лейкоцитозом и т. д., обязательно начинают специфическую АБТ (табл. 5).

У пациентов с подозрением на ААД следует избегать назначения препаратов, снижающих пери-

стальтику кишечника, поскольку это может способствовать кумуляции токсинов, прогрессированию болезни и развитию осложнений.

Основными антибактериальными препаратами, применяемыми при инфекции *C. difficile*, являются метронидазол и ванкомицин, которые сопоставимы по своей клинической эффективности [39, 41]. Рекомендуемые дозы и схемы применения препаратов представлены в табл. 5.

Обязательное условие специфической этиотропной терапии – пероральный прием препарата, позволяющий поддерживать максимальную его концентрацию в просвете кишечника. Как правило, проводят монотерапию метронидазолом или ванкомицином, однако в случаях тяжелого течения болезни применяется комбинированная терапия. Как видно из данных табл. 5, по эффективности ни метронидазол, ни ванкомицин существенно между собой не различаются. И все же чаще рекомендуют применять метронидазол в связи с тем, что использование ванкомицина может способствовать селекции резистентности к ванкомицину у энтерококков. В тех случаях, когда больной не может принимать метронидазол внутрь, его назначают внутривенно по 500–750 мг 3 или 4 раза в сутки.

Альтернативными препаратами для проведения этиотропной терапии являются бацитрацин и тейкопланин, однако они менее эффективны, чем ванкомицин и метронидазол [10].

На фоне этиотропной терапии снижение температуры тела отмечается уже через 24 ч, а купирование диареи – на 4–5-й день от начала лечения.

К сожалению, практически ни одна из применяемых схем этиотропной терапии инфекции *C. difficile* не гарантирует санацию кишечника от спор клостридий, в связи с чем могут регистрироваться рецидивы болезни [13, 40]. Несмотря на повторные курсы этиотропной терапии, у 2–5% больных отмечаются множественные рецидивы.

Лечение пациентов с рецидивами инфекции *C. difficile* представляет большую сложность. Ис-

пользование антибиотиков способствует только ускоренному купированию острой фазы болезни, тогда как споры клостридий, сохраняясь в кишечнике, создают реальную угрозу повторения ее рецидивов. Эффективность противорецидивной терапии в конечном счете зависит от полноты наших представлений о механизмах их развития. К сожалению, сегодня не существует достаточно надежных и эффективных схем лечения больных с множественными рецидивами инфекции *C. difficile*.

В целях профилактики рецидивов применяются пульс-терапия ванкомицином, комбинированная АБТ (ванкомицин + рифампицин), *Lactobacillus GG*, нетоксигенные штаммы *C. difficile*, холестирамин, внутривенное введение иммуноглобулина. Перспективными выглядят рекомендации по применению биопрепаратов, в частности непатогенных дрожжей *Saccharomyces boulardii*. Однако их прием также не гарантирует предотвращения рецидивов [42].

## Литература

1. Навашин С.М. Введение. Рус мед журн 1997; 5(21):1364.
2. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:563-77.
3. Малов В.А., Пак С.Г., Несвижский Ю.В., Кондратьева Т.В. Диагностика антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Материалы VI Российско-итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». 2000; Санкт-Петербург, Россия. с. 156.
4. Thielman N.M. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1111-26.
5. George W.L., Rolfe R.D., Finegold S.M. *Clostridium difficile* and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions. J Clin Microbiol 1982; 15:1049-53.
6. Benoit R., Dorval D., Loulergue J., et al. Post-antibiotic diarrhea: role of *Klebsiella oxytoca*. Gastroenterol Clin Biol 1992; 16:860-4.
7. Hogenauer C., Hammer H., Krejs G. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Inf Dis 1998; 27:702-10.
8. Holmberg S.D., Oslerholm M.T., Senger K.A. Drug-resistant Salmonella from animal fed antimicrobials. N Engl J Med 1984; 311:617-22.
9. McDonald M., Ward P., Harvey K. Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Med J Aust 1982; 1:462-4.
10. Reinke C.M. ASHP therapeutic position statement on the preferential use of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Am J Health-Syst

## Заключение

Таким образом, в последние два десятилетия клиническое значение *C. difficile* как одного из возбудителей нозокомиальных инфекций значительно возросло. Установлена связь данного возбудителя с развитием антибиотикоассоциированных диарей, спектр клинических проявлений которых может варьировать в очень широких пределах – от легких самокупирующихся диарей до развития ПМК.

Учитывая исключительную значимость данной инфекции на современном этапе, представляется крайне необходимой разработка национальной программы контроля за распространением данного возбудителя. Актуальность этого положения усиливается практически полным отсутствием в нашей стране лабораторной базы для диагностики инфекции *C. difficile*.

- Pharm 1998; 55:1407-11.
11. Taylor M., Ajayi F., Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1993; 342:804.
12. Prescott R.J., Harris M., Banejee S.S. Fungal infections of the small and large intestine. J Clin Pathol 1992; 45:806-11.
13. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346:334-9.
14. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27:702-10.
15. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea. Drug Saf 2000; 22:53-72.
16. Riley T.V. *Clostridium difficile*: A pathogen of the nineties. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:137-41.
17. Kim K.H., Fekety R., Batts D.H., et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143:42-50.
18. Larson H.E. Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. J Infect Dis 1982; 146:727-33.
19. Frost F., Craun G.F., Calderon R.L. Increasing hospitalization and death possibly due to *Clostridium difficile* diarrheal disease. EID 1998; 4(3):619-25.
20. Hirschhorn L.R., Trnka Y., Onderdonk A., et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Infect Dis 1994; 169:127-33.
21. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* in infection. N Engl J Med 1989; 320:204-10.
22. Spencer RC. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. J Antimicrob Chemother 1998; 41:21-7.

23. Pierce P.F., Wilson R., Silwa J.J., et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: An epidemiologic investigation of cluster of cases. *J Infect Dis* 1982; 145:269-74.
24. Hutin Y., Molina J.M., Casin I., et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7:1441-7.
25. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881-4.
26. Small J.D. Drags used in hamsters with a review of antibiotic-associated colitis in the laboratory hamster. In: Van Hoosier G.L., McPherson C.W., editors. *Laboratory Hamsters*. Orlando: Academic Press; 1987. p.179-99.
27. Depitre C., Delmee M., Avesani V., et al. Serogroup F strains *Clostridium difficile* of produce toxin B but not toxin A. *J Med Microbiol* 1993; 3:434-41.
28. Hippenstiel S., Kratz T., Krull M., et al. Rho protein inhibition blocks protein kinase C translocation and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245:830-4.
29. Viscidi R., Laughon B.E., Yoker R. Serum antibody response to toxin A and B of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis* 1983; 148:93-100.
30. Kelly C.P., Pothoulakis C., Orellana J., et al. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to *Clostridium difficile* toxin A inhibit toxin A-receptor binding. *Gastroenterology* 1992; 102:35-40.
31. Knoop F.C., Owens M., Crocker I.C. *Clostridium difficile*: Clinical disease and diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:251-65.
32. Manabe Y.C., Vinetz J.M., Moore R.D., et al. *Clostridium difficile* colitis: An efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995; 123:835-40.
33. Byl B., Jacobs F., Struelens M.J., Thys J.P. Extra-intestinal infections *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 1995; 20:160-2.
34. Do A.N., Fridkin S.K., Yechouron A., et al. Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26:954-9.
35. Nair S., Yadav D., Corpuz M., et al. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse – a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1873-6.
36. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Association Between Antibody Response to Toxin A and Protection Against Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhoea. *Lancet* 2001; 357:189-93.
37. Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. *Clostridium difficile*: Its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1:1-18.
38. Bergstein J.M., Kramer A., Wittman D.H., et al. Pseudomembranous colitis: How useful is endoscopy? *Surg Endosc* 1990; 4:217-9.
39. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:739-50.
40. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983; 2:1043-6.
41. MacLaren R., Morton T.H., Kuhl D.A. Effective management of *Clostridium difficile* colitis. *Hosp Pharm* 1997; 32:1126-32.
42. Elmer G.W., McFarland L.V., Surawicz C.M., Danko L., Greenberg R.N. Behaviour of *Saccharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(12):1663-8.