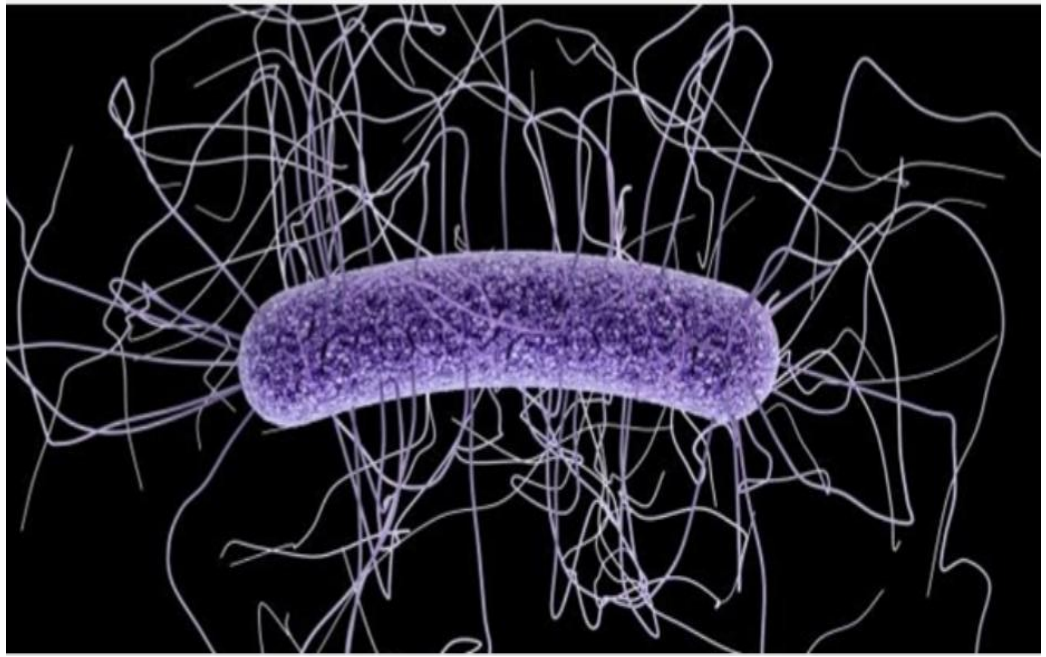
Псевдомембранозный колит

Подготовил студент 6 курса лечебного факультета

Дятлов Денис Сергеевич

Этиология

- Бактерии Clostridiulm difficile являются достаточно крупными подвижными грамположительными бактериями, относящимися к группе облигатных анаэробов (род Clostridiulm), образующих в неблагоприятных условиях овальные субтерминальные споры, которые устойчивы к нагреванию и способны к длительному (в течение нескольких лет) переживанию в аэробных условиях. Температурный оптимум роста вегетативных форм — 30-37°С. Важнейшими факторами патогенности КД являются энтеротоксин А и цитотоксин В.



- Резервуар и пути передачи:
- внешняя среда (особенно в больницах, домах долгосрочного медицинского ухода, яслях), а также носители (5% взрослых, наиболее часто люди в пожилом возрасте; до 50% новорожденных и младенцев) и больные; пищевой путь передачи (фекально-оральный).

Факторы риска:

текущая или недавняя (до 2 мес.) антибактериальная терапия (особенно клиндамицин, цефалоспорины [особенно третьего поколения], пенициллины широкого спектра действия, фторхинолоны),

госпитализация (особенно >4 нед.)

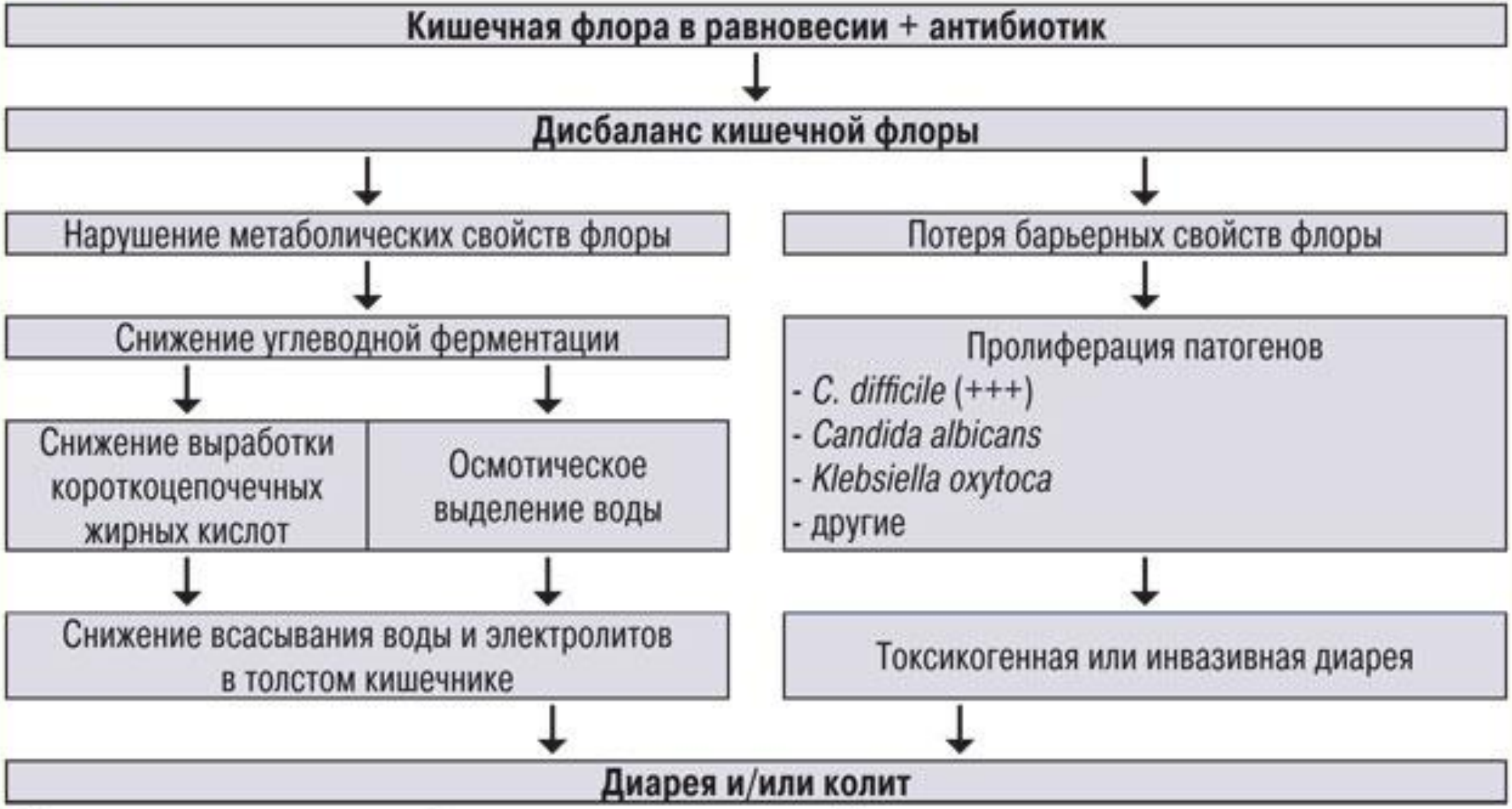
- Широкое и не всегда обоснованное применение антибиотиков нередко приводит к развитию осложнений — аллергических и токсических реакций, дисбактериоза и др. Достаточно часто сталкиваясь с проблемой диареи на фоне или после окончания применения антибиотиков, врачи и пациенты склонны связывать ее появление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

Рис. 1

Антибиотикоассоциированная диарея	
Факторы, связанные с применением антибиотика	**Факторы, связанные с пациентом**
Антибиотики широкого спектра действия - амоксициллин (амоксициллин/клавулановая кислота) - цефалоспорины II и III поколений - клиндамицин	***Опасный возраст*** <6 лет >65 лет
Длительность антибиотикотерапии - большая продолжительность - повторное лечение	***Состояние здоровья*** - хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта - тяжелое основное заболевание - иммунная недостаточность
Комбинация нескольких антибиотиков	***Госпитальные*** - длительность госпитализации - хирургические вмешательства - вмешательства на желудочно-кишечном тракте
Антибиотики, выводящиеся с желчью	

Факторы, которые связывают с развитием антибиотикоассоциированной диареи

Рис. 2



Механизм развития антибиотикоассоциированной диареи

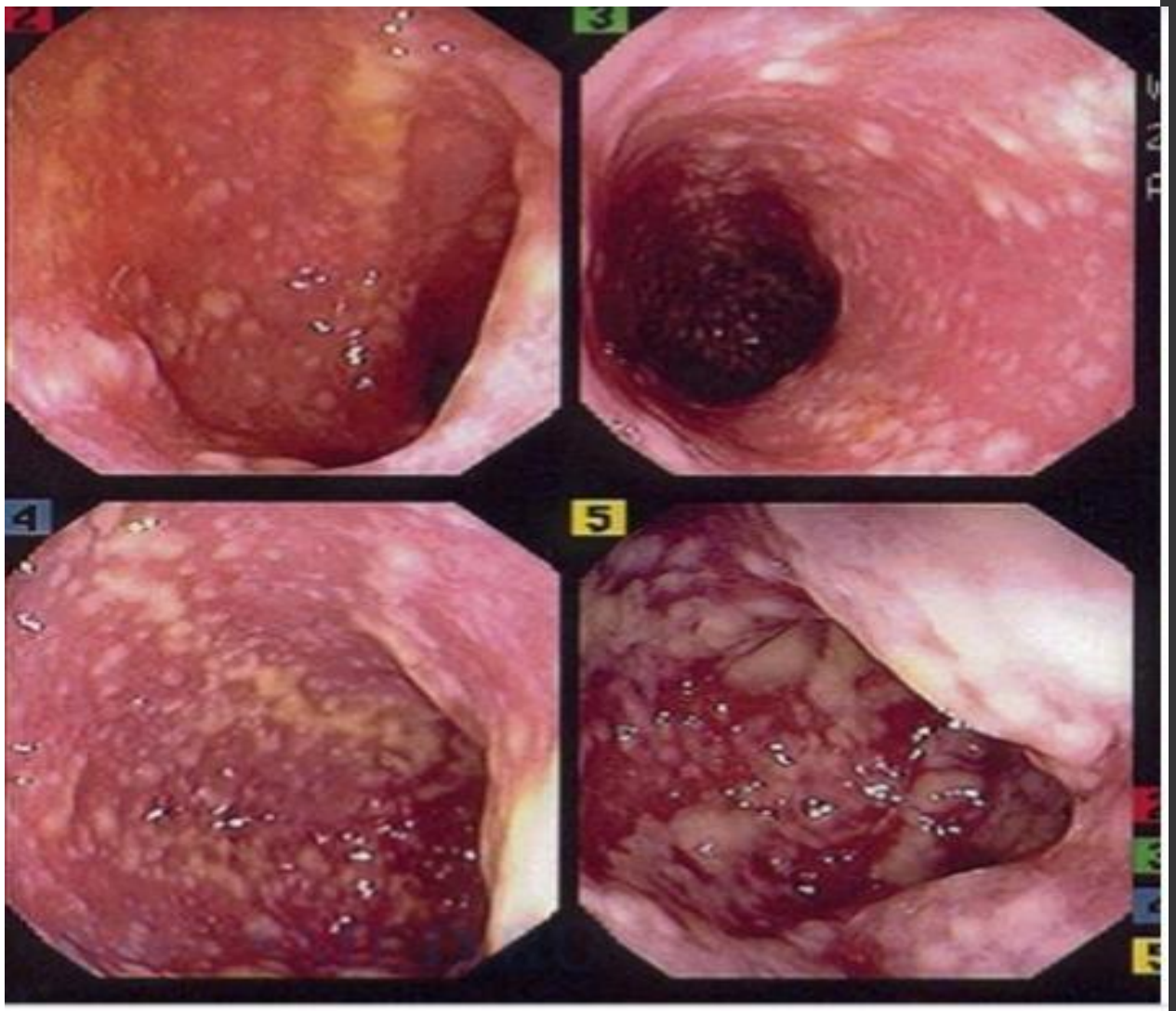
- Диарея развивается у 10% пациентов, получающих антибиотики, но ПМК — только в 1% случаев. До 20% всех антибиотикоассоциированных диарей и 90–100% ПМК обусловлено *C. difficile*-инфекцией. *C. difficile* является возбудителем наиболее тяжелых форм данного осложнения, вплоть до развития фульминантного колита и токсической дилатации толстого кишечника.

- К факторам риска относят повторные очистительные клизмы, длительное использование назогастрального зонда, оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, продолжительное пребывание пациентов в стационаре. В то же время установлено, что диарея и колит, обусловленные *C. difficile,* могут развиваться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях при применении антибиотиков широкого спектра действия.

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

Морфология

- Макроскопически на всем протяжении слизистой обнаруживаются беловато-желтые псевдомембранозные бляшки. В тяжелых случаях видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией. Протяженность поражения толстой кишки вариабельная - чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке.



Клиническая картина

- Диарея
- Боли в животе, ложные позывы, тенезмы
- Интоксикационный синдром
- Лихорадка
- Дегидратация
- Лейкоцитоз
- Гиповолемия, гипоальбуминемия, отеки
- Гипокалиемия

- **Диагностика**

- Методом выбора в диагностике ПМК является определение в кале энтеротоксина А *C. difficile*. Количественный метод определения предполагает оценку цитотоксического действия фильтрата кала на тканевую культуру с количественной оценкой цитотоксичности в условиях нейтрализации энтеротоксина А антитоксином.

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

- Рутинное бактериологическое исследование выявляет, как правило, рост *Staphylococcus, Proteus* или *Pseudomonas* . Бактериологическое исследование анаэробных микроорганизмов кала малодоступное, дорогостоящее и занимает несколько дней. Специфичность культурального метода довольно низкая вследствие широкой распространенности бессимптомного носительства среди госпитальных больных и пациентов, применяющих антибиотики.

- Ниже приведена схема, которая может служить алгоритмом диагностики и проведения лечебных мероприятий при остром начале диареи, кроме случаев с наличием крови в кале. При этом алгоритме обследование делится на две части: вначале выполняют универсальные мероприятия, затем оценивают их эффективность, другие параметры и последующие действия.

- **I. Универсальные мероприятия.** Их рекомендуют как первоочередные, поскольку у большинства пациентов отделений интенсивной терапии отмечают диарею, вызванную *C. difficile*. Если исследование на токсины недоступно, то пациентам с высокой вероятностью инфицирования следует провести эндоскопическое исследование слизистой оболочки толстого кишечника. На этом этапе происходит отмена прежней антибактериальной терапии.
- ***I.1. Исключить колит, вызванный C. difficile:***
- *I.1.1. Исследовать кал на токсины C. difficile.*
- *I.1.2. Провести санитарную изоляцию и дезинфекцию.*
- **II. Специфические мероприятия.** Лихорадка, кишечная непроходимость и другие признаки сепсиса требуют проведения специфических мероприятий. На этом этапе диарейный синдром может как сохраняться, так и исчезать, вплоть до полного отсутствия стула. Последнее не следует расценивать как положительный эффект от проводимого лечения, поскольку может быть признаком прогрессирования заболевания (токсической атонии кишечника и др.).
- ***II.1. Кишечная непроходимость и вздутие живота.*** В основном это касается кишечной непроходимости, ишемии, некротизирующего энтероколита, ПМК и токсического мегаколона.
- *II.1.1. Полностью прекратить зондовое питание.*
- *II.1.2. Обсудить возможность проведения эндоскопического исследования для исключения ишемии, псевдомембран и воспаления.*
- *II.1.3. Провести рентгенологическое исследование брюшной полости для исключения частичной кишечной непроходимости, отека стенки кишечника и других признаков ишемии.*
- *II.1.4. Проводить мониторинг гемодинамики, особенно если наблюдалась артериальная гипотензия или нестабильность сердечной деятельности.*
- *II.1.5. При отсутствии признаков ишемии или частичной кишечной непроходимости — метронидазол (внутривенно 500 мг каждые 6 ч).*

- ***II.2. Лихорадка с/без других симптомов сепсиса.*** Лихорадку чаще отмечают при диарее, вызванной *C. difficile*, а не обусловленной зондовым питанием. В большинстве наблюдений симптомы колита, вызванного *C. difficile*, начинают исчезать через 2–3 дня после начала применения ванкомицина. Если диарея продолжается, необходимо искать другую причину.
- *II.2.1. Начинают лечение ванкомицином (внутрь 500 мг каждые 6 ч).*
- *II.2.2. Колоноскопия в случае недоступности исследования на токсины или при его отрицательных результатах:*
- *II.2.2.1. При воспалительных изменениях слизистой оболочки кишечника начинают лечение ванкомицином или метронидазолом.*
- *II.2.2.2. При интактной слизистой оболочке кишечника назначают колестирамин и продолжают дифференциальную диагностику.*

- ***II.3. Диарея при отсутствии каких-либо других симптомов:***
- *II.3.1. Если проводилось зондовое питание:*
- *II.3.1.1. Снизить содержание жиров в питательных смесях.*
- *II.3.1.2. Отменить применение электролитов.*
- *II.3.1.3. Уменьшить объем ежедневно вводимого питания на 50%.*
- *II.3.2. Прекратить введение любых потенциально вызывающих диарею препаратов, включая антибиотики (по возможности), теофиллин и магнийсодержащие антациды.*
- *II.3.3. Назначить колестирамин (внутрь 4 г каждые 8 ч).*
- *II.3.4. Если диарея не прекращается:*
- *II.3.4.1. Назначить ванкомицин (внутрь 500 мг каждые 6 ч).*
- *II.3.4.2. Провести эндоскопическое исследование для исключения воспалительных повреждений кишечника.*
- *II.3.4.3. Повторить исследование на токсины.*

A5
1.0

Осложнения

- Токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон).
- Перфорация толстой кишки
- Тяжёлый синдром мальабсорбции .Истощение, отёки, асцит.
- Обезвоживание,Гиповолемический шок
- Почечная недостаточность.

Лечение

- Отмена антибиотиков
- Ванкомицин 4 раза *125 мг 10 дней
- Метронидазол 250-500 мг * 3 раза 14 дней
- Энтеросорбенты (Полифепан, Смекта)
- Регидратационная терапия
- Переливания плазмы, альбумина
- Пробиотики, эубиотики

- При диагностированном ПМК лечение начинают незамедлительно. Если заболевание развилось на фоне антибиотикотерапии, необходима ее отмена.
- Лечение ПМК включает:
- этиотропную терапию, направленную на санацию *C. difficile* в кишечнике;
- сорбционную терапию, направленную на удаление микробных тел и их токсинов;
- восстановление микробной экосистемы кишечника;
- устранение дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.
- Этиотропная терапия при ПМК преследует две основные цели:
- купирование воспалительного процесса в кишечнике;
- санацию кишечника от спор *C. difficile*.
- В случае выраженной диареи на первый план выходят проблемы, связанные с дегидратацией организма и нарушением водно-электролитного баланса (Малов В.А. и соавт., 1996). Несмотря на то что антибиотики чаще всего служат причиной развития *C. difficile*-инфекции, именно антибактериальная терапия является неотъемлемой частью стандартной базисной терапии ПМК. Ее проведение ограничивает колонизацию кишечника *C. difficile* и купирует воспалительные изменения в нем.
- *C. difficile* проявляют различную чувствительность к антибиотикам *in vitro*, однако наиболее стабильная чувствительность наблюдается к ванкомицину и метронидазолу. Обязательным условием проведения этиотропной терапии у больных ПМК является введение антибиотиков *per os*, поскольку парентеральное применение не обеспечивает их достаточной концентрации в кишечнике (Малов В.А. и соавт., 2004).

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

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

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

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

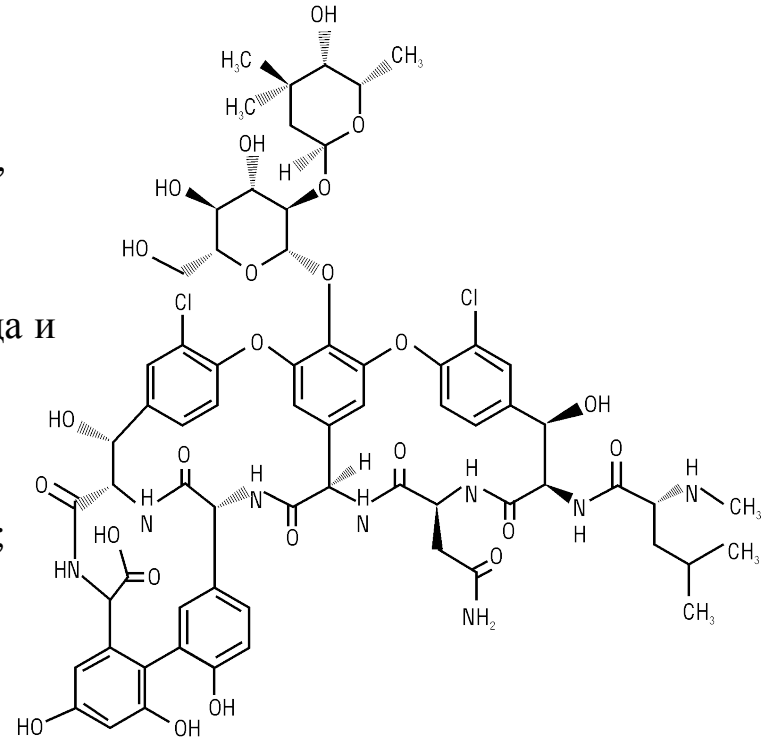
Ванкомицин

- **Общая характеристика:** порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций во флаконе — ванкомицин 500 мг; 1000 мг.

- **Фармакологические свойства:** трициклический гликопептидный антибиотик, угнетает синтез бактериальной стенки за счет торможения полимеризации гликопептидов и селективного ингибирования синтеза РНК-бактерий. Эффективен в отношении многих грамположительных микроорганизмов: стафилококка (*Staphylococcus* — *S.*), включая *S. aureus* и *S. epidermidis* (включая метициллинрезистентные штаммы); стрептококка (*Streptococcus* — *Str.*), включая *Str. pyogenes, Str. agalactiae, Enterococcus faecalis* (в основном *Str. faecalis*), *Str. bovis*, группу гемолитического стрептококка, *Str. pneumoniae* (включая пенициллинрезистентные штаммы); *C. difficile* (в том числе токсикогенные штаммы — возбудители ПМК); а также дифтероидов. К ванкомицину *in vitro* чувствительны *Listeria monocytogenes, Lactobacillus species, Actinomyces species, Clostridium species* и *Bacillus species*. Препарат неактивен *in vitro* относительно грамотрицательных бактерий, грибов и микобактерий.

- **Показания:** лечение инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, чувствительными к препарату, включая метициллинрезистентные штаммы: эндокардит, сепсис, остеомиелит, менингит, инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония), инфекции кожи и мягких тканей; лечение пациентов с аллергией на пенициллин и цефалоспорины; эндокардиты, вызванные *Str. viridans* или *Str. bovis*, энтерококком, *S. epidermidis* или дифтероидами, после протезирования клапана сердца и др.

- **Побочные эффекты:** анафилактические реакции (артериальная гипотензия, одышка, диспноэ, крапивница или зуд), нарушение сердечной деятельности (сердечная недостаточность вплоть до остановки сердца); почечная недостаточность; потеря слуха; нейтропения, тромбоцитопения и др.



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

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

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

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

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

- В настоящее время большое внимание уделяют изучению эффективности различных препаратов класса пробиотиков, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника.

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

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

Хирургическое лечение показано при :

- Фульминатном течении
- Перфорации с развитием перитонита
- Токсического мегаколона