



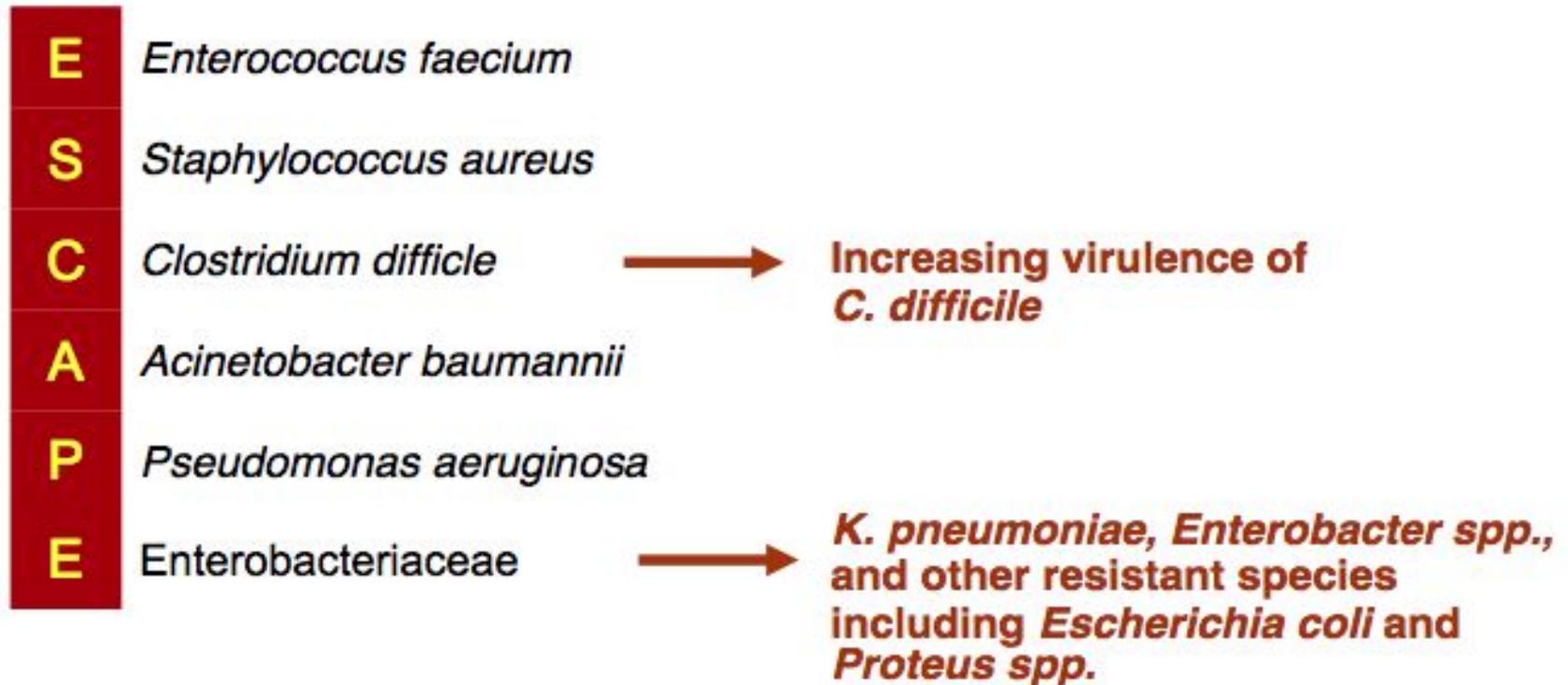
**ГБОУ ВО Российский Научно-
Исследовательский Медицинский
Университете им. Н.И. Пирогова**

Клостридиальный колит

A 04.7

Зав.отделом клинической фармакологии ГБУЗ
ГКБ №52 ДЗМ, Главный внештатный
специалист клинический фармаколог ДЗ г.
Москвы в СЗАО, доцент кафедры общей
терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, к.м.н.
Родионов Борис Александрович

Наиболее актуальные полирезистентные возбудители



Определение

- Токсин – ассоциированное заболевание толстой кишки
- Разнообразные клинические проявления от бессимптомного носительства до диареи, колита (панколита), жизнеугрожающего фульминантного колита, псевдомембранозного колита и смерти.
- Одна из основных причин госпитальной диареи инфекционного генеза
- Разнообразные факторы риска: АМТ, возраст, предшествующая госпитализация и пр.
- Возможно рецидивизирующее течение заболевания

История вопроса

- Псевдомембранозный колит (ПМК) – впервые описан J.M.Finney в 1893г, у пациентки 22 лет на 10-е сутки после операции на желудке
- Впервые связь ПМК и приемом антимикробных препаратов была описана в 1948г (предполагалась инфекция *S.aureus*)
- В 1977г описана связь ПМК и возбудителя *Clostridium difficile*, а также доказана связь с применением антибиотиков (клиндамицином в 7-21% случаев, ампициллином – 4-17% случаев)
- В 1977г J.G.Bartlett, G.D.Rifkin – доказали роль токсинов в патогенезе ПМК

Характеристика возбудителя

- *Clostridium difficile* – грамположительная, спорообразующая, облигатно анаэробная бактерия.
- Факторы патогенности: энтеротоксины, вызывающие цитопатогенный и энтеротоксический эффекты
- Споры *Clostridium difficile* устойчивы к воздействию физических и химических факторов, благодаря чему способны длительно выживать во внешней среде
- Путь передачи фекально-оральный, преимущественно нозокомиальная инфекция

Эпидемиология

- С 2003г по январь 2005г в Канаде (провинция Квебек) в 30 госпиталях проводилось эпидемиологическое исследование заболеваемости *Clostridium difficile* – ассоциированными болезнями
- Заболеваемость возрастала с 4,7% в 1991-2гг до 8,6% в 2002г и 13,8% в 2003г
- Среди пациентов старше 65 лет количество случаев CDI увеличилось со 102 в 1991-2гг до 866 в 2003г.

Опасность!

- В 1998г впервые сообщение о появлении нового штамма *Clostridium difficile* риботип 027 (Париж, Франция) – продуцирует большее количество токсина, более устойчив к антимикробной терапии, чаще приводит к осложнениям и летальному исходу

Проспективное исследование первичных случаев инфекции *Clostridium difficile* в США

- Всего 1144 случаев первичной CDI
- 35,6% пациентов старше 65 лет
- 137 изолятов (16,2%) риботип 027
- Инфекция штаммами *Cl. difficile* риботип 027 достоверно приводила к тяжелым формам CDI (90 случаев; OR 1.73; 95% CI 1.03-2.89; P= 0.037) и летальности (89 случаев; OR, 2.02; 95% CI, 1.19-3.43; P = 0.009)
- Наличие в стуле токсинов А и В никак не отражалась на тяжести течения CDI и летальности

Источники и пути передачи *Clostridium difficile*

- Экзогенный и Эндогенный источники инфицирования. Наиболее значимыми экзогенными источниками являются лица с манифестными формами клостридиального колита, а также лица с бессимптомными формами, выделяющие споры возбудителя во внешнюю среду.
- Передача через предметы обихода больного и через медицинский персонал.
- Преимущественно нозокомиальная инфекция

Факторы риска

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

Лекарственные препараты, способные индуцировать развитие инфекции *Clostridium difficile*

Антимикробные препараты

Цефалоспорины III^{1,3}
Фторхинолоны¹
Линкосамиды²
Другие антимикробные препараты, обладающие антианаэробной активностью и вызывающие нарушение состава микрофлоры кишечника

Другие группы ЛП

Противоопухолевые антибиотики (доксорубин)
Препараты платины (цисплатин)
Антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат)
Циклофосфамид^{4,5}

1. McFarland L.V., Clarridge J.E., Beneda H.W., et al. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. Clin Infect Dis 2007; 45:1141-51.

2. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *C. difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 323:2442-9.

3. Settle C.D., Wilcox M.H., Corrado O.J., et al. Prospective study of the risk of *C. difficile* diarrhea in elderly patient following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:1217-23.

4. Anfn A., Glatt A.E. of *C. difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy% a review & Clin Infect Dis 1993; 17:109-13

5. Emoto M., Kawarabayashi T., Hashisuga M.D. et al. *C. difficile* colitis associated with cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 1996; 61:369-72

Концепция «параллельного ущерба» при применении цефалоспоринов и фторхинолонов

Цефалоспорины III генерации

- VRE
- БЛРС – продуцирующие *Klebsiella spp*
- Устойчивые к *Acinetobacter spp*
- **Clostridium difficile** инфекции (CDI)

Фторхинолоны

- MRSA
- Устойчивые к фторхинолонам грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa*

Патогенез



Токсины *Clostridium difficile*

- Токсин А – энтеротоксин
- Токсин В – цитотоксин
- Фактор, угнетающий перистальтику кишечника

Клиника инфекции *Clostridium difficile*

- Антибиотик ассоциированная диарея – от легкой формы до тяжелой холероподобной формы
- Антибиотик ассоциированный колит – различной степени тяжести, вплоть до фульминантных форм, летальных форм, в некоторых случаях рецидивирующего течения
- Псевдомембранозный колит

Диагноз кластридиального колита

- при диарее более 3 раз в сутки
- Симптомы интоксикации
- гипертермии выше $37,5^{\circ}\text{C}$ (в 30–50 % случаев)
- повышении уровня лейкоцитов более 12×10^9 (в 50–60 % случаев)
- Боли в животе в (20-33% случаев)

Инфекция *Cl.difficile*, тяжелого течения

- Диарея до 10 - 15 раз в сутки
- Боли в животе, вздутие живота
- Лихорадка
- Примеси крови и/или гноя в стуле
- Тошнота, потеря аппетита
- Дегидратация
- Потеря в весе
- ОПН
- Лейкоцитоз в периферической крови

Осложнения инфекции *Cl.difficile*

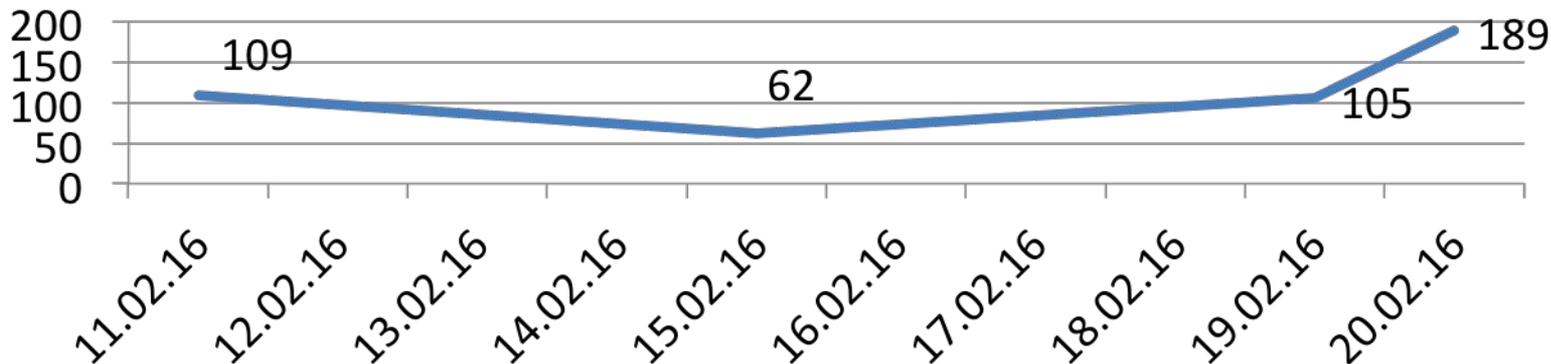
- Дегидратация
- ОПН
- Токсический мегаколон
- Перфорация толстой кишки
- Смерть

Клинический пример 1

- Пациентка С., 79 лет,
лимфопролиферативное заболевание,
ранее госпитализаций не было.

Пациентка С., 79 лет

Лейкоцитоз



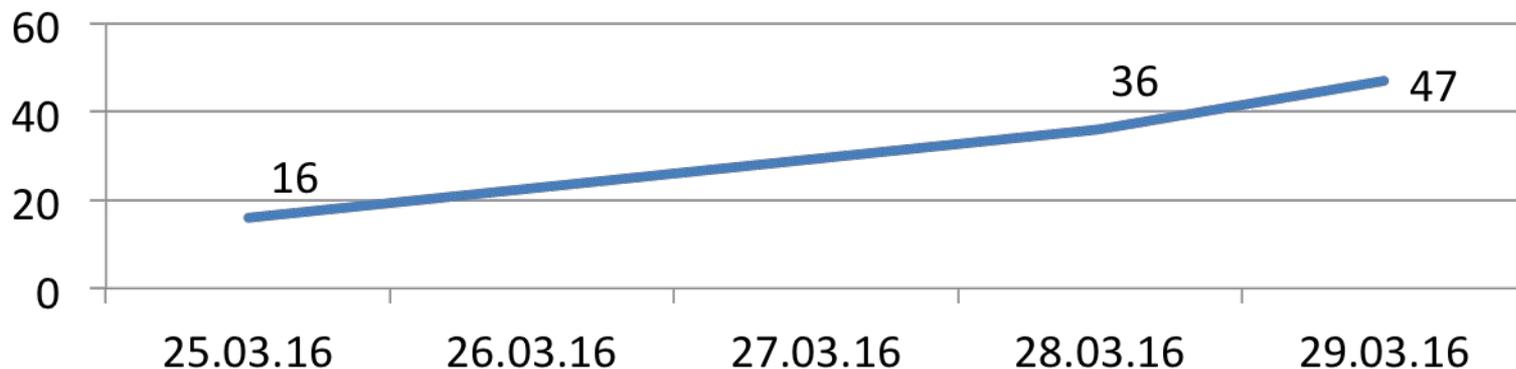
	12/02/16	15/02/16	19/02/16
			Диарея
СРБ	28,7 мг/л	222,6 мг/л	Токсин А и В ПОЛОЖИТ
АМТ с 11/02 по 19/02 ЦС III с 19/02 метронидазол			20/02/16 Перевод в ОРИТ 3. Гиповолемия.
			20/02/16 Долихосигма,

Клинический пример 2

- Пациентка В., 88 лет, за 2 дня до госпитализации в урологическое отделение, была выписана из ГKB №50, где находилась св неврологическом отделении по поводу ОНМК

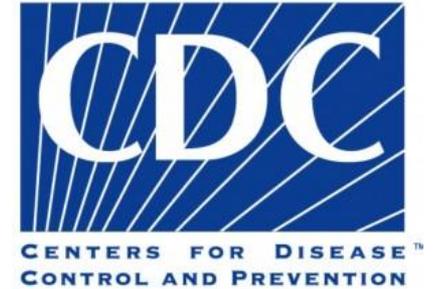
Пациентка В., 86 лет

Лейкоцитоз



	25/03/16	29/03/16	29/03/16
Креатинин	145	356	ОТРИЦАТ
		Токсин А и В	
		РСТ от 29/03 0,5 нг/мл	28/03/16
	АМТ с 25/03 по 29/03 АМО/СБ		Перевод в ОРИТ 1.
			Гиповолемия.
			29/03/16
		УЗИ	Отек стенки толстой кишки

Летальность



- В США и Европе летальность от клостридиального колита составляет 6 – 30%

Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile—more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359:1932–40.

Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile–associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006;12:2–18.

Диагностика

- Общеклинические методы исследования (внезапный лейкоцитоз, часто предшествующий клиническому началу заболевания)
- Рентген (КТ) и УЗ диагностика – утолщение стенки кишки. КТ брюшной полости: чувствительность 52%, специфичность 93%
- Эндоскопические методы исследования (колоноскопия) со взятием морфологического материала. Рекомендации ACG по проведению колоноскопии:
 - При необходимости быстрого установления диагноза и невозможности проведения быстрых лабораторных тестов
 - При невозможности получения материала для исследования
 - При подозрении на другие заболевания толстой кишки (проведение диф.диагноза)

Лабораторная диагностика

- Обнаружение бактерии:
 - Культуральный метод (посев стула) – очень часто ложно-положительный результат из-за выделения нетоксигенных штаммов *Cl.difficile*
 - ПЦР диагностика – обнаружение гена, кодирующего выработку токсина В
- Обнаружение токсинов в стуле
 - Обнаружение токсинов А и В методом ИФА – ложноотрицательные результаты из-за лабильности токсинов в пробах стула, могут разрушаться через 2 часа при комнатной температуре.

В первые 6 часов при наличии диареи и ССВР

- Общий анализ крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек
- Анализ кала на токсин А и В *Clostridium difficile*

Универсальные мероприятия при

ПМК:

- При контролируемом источнике инфекции отменяется ранее назначенная антибиотикотерапия
- Проводится санитарная изоляция и дезинфекция, пациент осматривается в одноразовых резиновых перчатках
- В первые сутки, по показаниям, проводится колоноскопия. Обязательно проводится биопсия пораженных участков кишки
- При выраженных водно-электролитных нарушениях - катетеризация центральной вены, инфузионная терапия в соответствии с потерями и диурезом
- Применение антипиретических препаратов при температуре не менее 38 С°

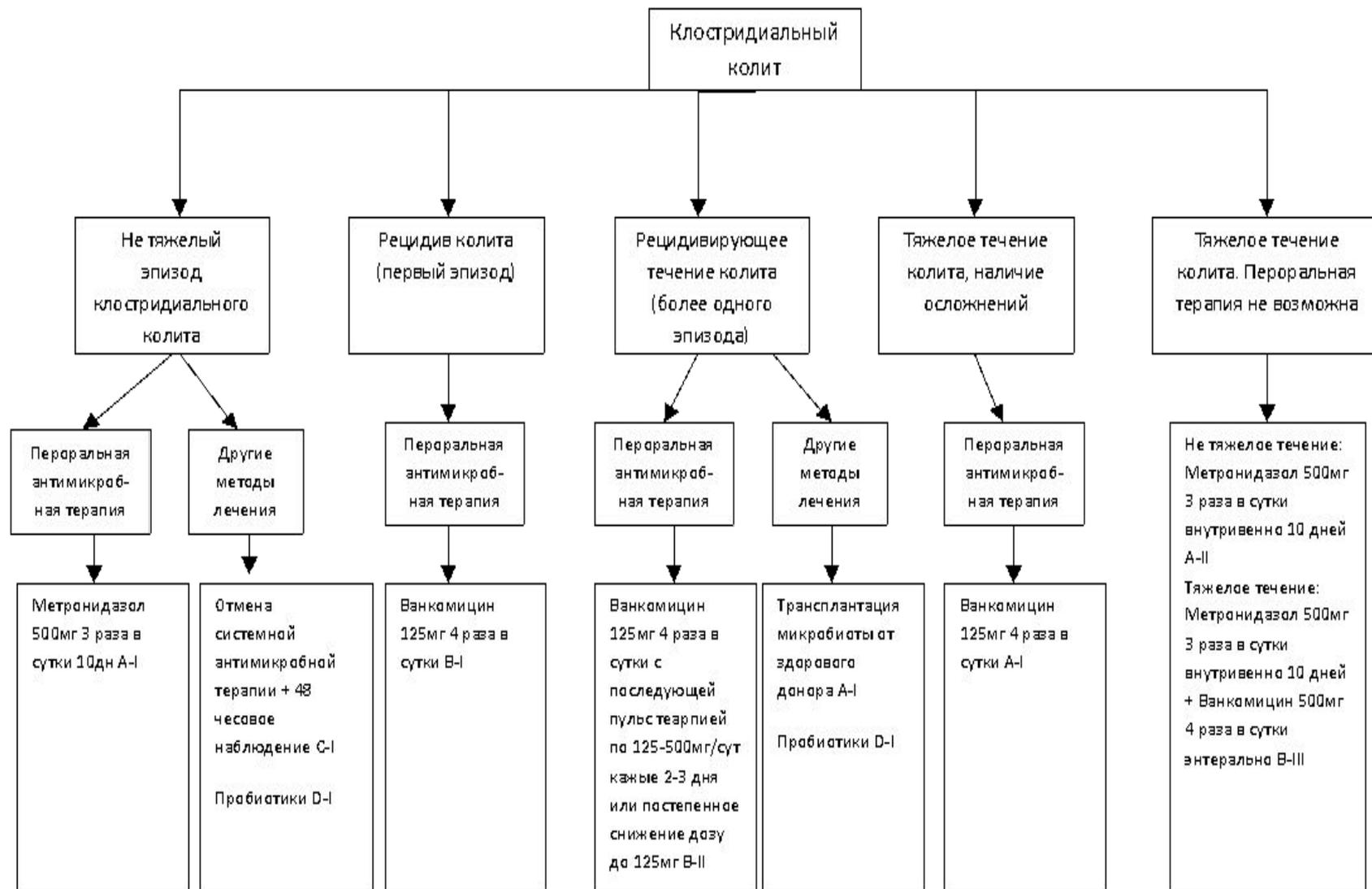
Лечение

- Этиотропная терапия, направленная 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.

Эффективные препараты для лечения инфекции *Clostridium difficile*

- **Метронидазол** – пероральное или парэнтеральное введение
- **Ванкомицин** – пероральный прием
- **Фидаксомицин** – нет в РФ
- **Моноклональные анти-токсин А и анти-токсин В антитела** – в процессе регистрации

Лечение



Эмпирическая антимикробная терапия

Первый эпизод, нетяжелое течение,
количество лейкоцитов менее $15 \cdot 10^9/\text{л}$

- Метронидазол 500мг 3 раза в сутки перорально на 10 дней оценка эффективности через 48-72 часа

Эмпирическая антимикробная терапия

Первый эпизод, тяжелое течение
количество лейкоцитов более $15 \cdot 10^9/\text{л}$
или отсутствие эффекта от стартовой
терапии метронидазолом

- Ванкомицин 125 – 250мг 4 раза в сутки перорально на 10-14 дней

Эмпирическая антимикробная терапия

Первый эпизод, тяжелое течение, наличие осложнений

- Ванкомицин 250мг 4 раза в сутки перорально или в назогастральный зонд на 10-14 дней в комбинации с метронидазолом 500мг 3 раза в сутки внутривенно капельно

Эмпирическая антимикробная терапия

Первый эпизод, пероральный прием препаратов невозможен:

- Не тяжелое течение: метронидазол 500мг 3 раза в сутки внутривенно
- Тяжелое течение: ванкомицин 500мг/л раствора 3-4 раза в сутки в клизме

Эмпирическая антимикробная терапия

- Рецидивирующее течение (более 1 эпизода):
- Ванкомицин 250мг 4 раза перорально
- Трансплантация микробиоты

Предупреждение распространения инфекции

Clostridium difficile

- Рациональное применение антибиотиков
- При контакте с пациентами с подозрением или подтвержденной инфекцией *Clostridium difficile*:
 - Изолировать пациента в бокс или палату для больных с клостридиальной инфекцией
 - Использовать одноразовые перчатки при осмотре пациентов, после снятия перчаток обязательно мытье рук проточной водой с мылом (спорообразующий микроб *Clostridium difficile* устойчив к спиртосодержащим антисептикам)
 - Использовать одноразовые халаты при контакте с пациентами
 - Обрабатывать все медицинские инструменты, контактировавшие с пациентом
- Обработка боксов и/или палат и всего находящегося в них, где находились пациенты с инфекцией *Clostridium difficile*

Спасибо за внимание!