

В.Г. Майданник, академик НАМН України, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Антибиотикассоциированная диарея, связанная с *Clostridium difficile*

Антибиотикассоциированная диарея (ААД), связанная с *C. difficile* (A04.7), – это острое заболевание кишечника, которое возникает как осложнение антибактериальной терапии и обусловлено *C. difficile*.

Эпидемиология

C. difficile часто обнаруживаются в окружающей среде и могут быть изолированы из почвы. Основным механизмом передачи инфекции – фекально-оральный. Источником инфекции является человек (чаще пациенты, получающие антибиотики широкого спектра действия, и дети).

Носительство *C. difficile* особенно распространено у здоровых новорожденных (до 50%), но именно у них наблюдают самый низкий уровень поражений. По мере развития нормальной микрофлоры (6-12 мес) количество носителей уменьшается и среди здоровых взрослых лиц не превышает 3-5% (Bartlett, Perl, 2005).

В середине и в конце 1990-х годов уровень заболеваемости в США был достаточно устойчивым и составлял 30-40 случаев на 100 тыс. населения (McDonald et al., 2006; Kelly, LaMont, 2008). В 2001 г. этот показатель увеличился почти до 50, а в 2005 г. – до 84 случаев на 100 тыс. населения, то есть почти в три раза превысил уровень 1996 г. (31 на 100 тыс. населения).

Обращает на себя внимание тот факт, что в течение последнего десятилетия наблюдается устойчивый рост заболеваемости *C. difficile*-ассоциированными расстройствами.

Так, в Украине проведено открытое многоцентровое исследование (В.Г. Майданник и соавт., 2010) частоты возникновения ААД у детей-носителей *C. difficile*. Кроме общеклинического исследования, до терапии и через 3 нед после ее начала методом иммуноферментного анализа (ELISA) определяли наличие в кале токсинов А и В *C. difficile*.

Результаты проведенных исследований показывают, что до лечения токсины А и В *C. difficile* были обнаружены у 12,3% обследованных детей, при этом чаще всего у детей первого года жизни (22,7%). С возрастом частота выявления токсинов уменьшалась и составляла 14% – у детей 1-3 лет; 8,3% – у детей 3-6 лет; 9,5% – у 7-12 летних и 7,4% у детей старше 13 лет. При этом не были отмечены какие-либо особенности анамнеза заболевания и жизни, клинической или лабораторной картины у детей с положительным и отрицательным тестом на наличие токсинов А и В *C. difficile*.

Проведенные исследования показали, что ААД возникала у 15,5% детей, находившихся под наблюдением, причем у пациентов с положительным результатом теста на наличие токсинов А и В *C. difficile* – в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения (соответственно у 36 и 12,4%; $p < 0,05$) (В.Г. Майданник и соавт., 2010).

Чаще всего ААД наблюдалась у детей, получавших комбинацию антибиотиков кларитромицин + амоксициллин (у 8% больных основной группы и 36,8% – контрольной; $p < 0,05$), цефподоксим или цефиксим (25,8%), цефтриаксон (23,3%). Несколько реже ААД наблюдалась при приеме других антибиотиков цефалоспоринового (цефуросима, цефотаксима, цефтазидима, цефазолина, цефалексина) и пенициллинового ряда (амоксициллина, амоксициллина/клавуланата), макролидов (мидекамицина, азитромицина, спирамицина, кларитромицина) – у 2,6% детей основной и 8,7% контрольной групп (В.Г. Майданник и соавт., 2010).

Kim et al. (2008) опубликовали результаты ретроспективного анализа, посвященного оценке наличия токсинов *C. difficile* у 52 772 детей в возрасте до 18 лет, получавших лечение в 22 детских госпиталях США в течение 2001-2006 гг. Авторы идентифицировали 4895 пациентов с *C. difficile*-ассоциированными заболеваниями. За период наблюдения ежегодная частота *C. difficile*-инфекции у детей возросла с 2,6 до 4,0 случая на 1000 госпитализаций (на 53%; $p = 0,04$) и с 4,4 до 6,5 случая на 10 тыс. пациенто-дней (на 47%; $p = 0,06$). Средний возраст детей с *C. difficile*-ассоциированными заболеваниями составил 4 года, из них 26% – дети первого года жизни. При этом 67% детей имели различные хронические заболевания (Kim et al., 2008).

В то же время у взрослых, находящихся на лечении в различных стационарах, частота носительства *C. difficile* значительно выше и может достигать 10-20%, а иногда и 40% (Bartlett, Perl, 2005). При этом отмечено, что передача вегетативных форм *C. difficile* от инфицированных (дети, медицинский персонал, лица, ухаживающие за больными, сами пациенты) к здоровым лицам осуществляется контактно-бытовым путем. Инфицирование новорожденных возможно от ребенка или от персонала (при пеленании, кормлении и купании). Кроме того, установлена возможность широкой контаминации *C. difficile* различных внутригоспитальных объектов (постельных принадлежностей, мебели, душевых, туалетов и др.). Возможность передачи *C. difficile* бытовым путем с участием различных факторов создает серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию.

Поскольку в детских стационарах *C. difficile* редко вызывают тяжелую диарею, а тестировать *C. difficile* довольно сложно, анализ на выявление *C. difficile* необходимо проводить только у детей с длительным и тяжелым течением диареи и абдоминальным болевым синдромом.

Этиология

C. difficile – облигатная анаэробная спорообразующая грамположительная бактерия, открытая американскими микробиологами Hall и O'Toole в 1935 г. при исследовании кишечной микрофлоры новорожденных и первоначально не рассматриваемая как патогенный микроорганизм. Видовое название *difficile* («трудный») подчеркивает трудности выделения данного микроорганизма культуральным методом.

Вегетативные формы *C. difficile* обладают способностью продуцировать экзотоксины, среди которых идентифицированы повреждающие кишечную стенку энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В). ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*.

Важно учитывать, что *C. difficile* имеет отношение далеко не ко всем случаям ААД и чаще выявляется при тяжелых вариантах заболевания. Так, при антибиотикассоциированном колите и псевдомембранозном колите указанный этиологический фактор выявляют у 50-75 и 100% пациентов соответственно. Вместе с тем при ААД этот микроорганизм ответствен за развитие лишь 10-30% случаев болезни.

Большинство штаммов, выделяемых от пациентов с симптомами ААД, продуцируют

два токсина (до 75%), хотя в литературе имеются указания на то, что у больных могут быть выделены штаммы, продуцирующие только один токсин. Оба токсина являются крупными белковыми экзотоксинами: токсин А (энтеротоксин) имеет молекулярную массу 308 кДа, токсин В (цитотоксин) – 270 кДа. Они на 45% гомологичны по аминокислотному составу, что определяет некоторую схожесть их биологической активности (Bartlett, 2006; Jank et al., 2007). Кроме того, в 1988 г. было установлено, что некоторые штаммы *C. difficile* (в среднем 6%) продуцируют также третий токсин, названный двойным (бинарным) (Poroff et al., 1988).

Обсуждение факторов патогенности *C. difficile* было бы неполным, если оставить без внимания доказанную способность возбудителя к адгезии. В 1988 г. Vigiello et al. высказали предположение о том, что именно адгезия играет основную роль на начальном этапе развития инфекции. Исследование факторов адгезии позволит ответить на вопрос о механизмах персистенции микроорганизма в кишечнике.

В 2002 г. в больницах г. Монреала и юга Квебека начались вспышки тяжелых заболеваний, вызванных *C. difficile*, что обусловило возникновение предположения о наличии у возбудителя повышенной вирулентности. Были собраны штаммы *C. difficile* в Канаде, США и Великобритании и проведено их токсино- и риботипирование с использованием ПЦР, изучение с помощью гель-электрофореза в пульсирующем поле, а также выявление гена двойного токсина и делеции в предполагаемом гене отрицательной регуляции продукции токсинов А и В (*tcdC*). Исследования *in vitro* продукция токсинов А и В эпидемическим штаммом и другими штаммами (Warny et al., 2005). Оказалось, что штамм *C. difficile* с повышенной вирулентностью, идентифицированный как North American pulsed-field type 1 (NAP1) риботип 027, вызывал 67% случаев внутрибольничных и 37% случаев внебольничных инфекций (Warny et al., 2005). Этот штамм способен вырабатывать в 16 раз больше токсина А и в 23 раза больше токсина В по сравнению с контрольным штаммом, также NAP1/027 продуцирует дополнительный бинарный токсин. Кроме того, штамм характеризуется повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (в частности, к фторхинолонам), что дает ему возможность распространяться в лечебных учреждениях (Warny et al., 2005). По сравнению с пациентами, инфицированными другими типами *C. difficile*, больные, у которых был выявлен штамм NAP1/027, чаще получали терапию фторхинолонами.

Существует предположение, что вирулентный штамм может распространяться во внебольничных условиях среди людей,



В.Г. Майданник

не обращающихся за медицинской помощью, хотя для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования. В связи с этим Warny et al. (2005) считают, что целесообразно проводить в лечебных учреждениях мониторинг инфекций, вызываемых *C. difficile*, путем учета положительных результатов лабораторных исследований на наличие *C. difficile* и тестов на токсинообразование. Для предотвращения и ликвидации потенциальных вспышек должны строго соблюдаться меры по инфекционному контролю.

Для развития диареи, обусловленной *C. difficile*, необходимо наличие так называемых предрасполагающих факторов, одним из которых в подавляющем большинстве случаев является применение антибиотиков, прежде всего линкомицина и клиндамицина (табл. 1). По данным CDC (2008), 68% пациентов с *C. difficile*-ассоциированными заболеваниями получали антибиотики в течение 3 мес, предшествующих возникновению заболевания, в том числе 16% больных принимали клиндамицин, 35% – фторхинолоны, 45% – антибактериальные препараты других групп (цефалоспорины, тетрациклин, макролиды и др.).

Роль антибиотиков в патогенезе диареи сводится к подавлению нормальной микрофлоры кишечника, в частности к резкому снижению количества нетоксигенных клостридий, и созданию условий для размножения условно-патогенных штаммов *C. difficile*. Сообщалось, что даже однократный прием антибиотика может стать пусковым фактором к развитию этого заболевания.

Однако диарея, обусловленная инфекцией *C. difficile*, может развиваться и в отсутствие антибиотикотерапии, при других условиях, сопровождающихся нарушением нормальной микробиоты кишечника. В частности, предрасполагающими факторами могут быть уремия, врожденные и приобретенные иммунодефициты (в том числе на фоне гематологических заболеваний, применения цитостатических препаратов и иммунодепрессантов), кишечная непроходимость, хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический

Таблица 1. Антибактериальные препараты, предрасполагающие к *C. difficile*-ассоциированной диарее (Kelly, Lamont, 2006)

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Ампициллин	Тетрациклины	Аминогликозиды (парентерально)
Амоксициллин	Сульфонамиды	Метронидазол
Клиндамицин	Макролиды (включая эритромицин)	Бацитрацин
Цефалоспорины II и III поколения	Хлорамфеникол	Ванкомицин
Линкомицин	Триметоприм	
	Фторхинолоны	

язвенный колит и болезнь Крона), ишемический колит, сердечная недостаточность, нарушения кровоснабжения кишечника, стафилококковая инфекция (CDC, 2008).

К группе риска по развитию тяжелых форм нозокомиальной *C. difficile*-инфекции относятся дети раннего возраста (ослабленные), а также пациенты, длительно находящиеся в стационаре. К факторам риска также относят повторные очистительные клизмы, длительное использование назогастрального зонда, перенесенные оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта и др. Велика вероятность развития псевдомембранозного колита после операций на органах брюшной полости. Сообщалось о развитии этого заболевания на фоне активного применения слабительных средств.

В то же время установлено, что диарея и колит, обусловленные *C. difficile*, могут развиваться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях при использовании антибиотиков широкого спектра действия, особенно у ослабленных пациентов и детей раннего возраста.

Патогенез

Согласно современным представлениям ключевыми звеньями патогенеза *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита являются нарушение микрофлоры кишечника в результате использования антибиотиков или других препаратов, обладающих противомикробной активностью, колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile*, продукция возбудителем токсинов А и/или В и, как следствие, повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие воспалительного процесса. Клинически манифестные формы *C. difficile*-инфекции реализуются только при наличии всех основных патогенетических факторов. Для развития болезни недостаточно только колонизации кишечника *C. difficile*, равно как и нарушение нормального состава кишечной микрофлоры не приведет к развитию псевдомембранозного колита без участия токсигенных штаммов *C. difficile*.

Патогенез инфекции *C. difficile* состоит из нескольких звеньев. Как известно, нормальная кишечная микрофлора способна эффективно подавлять рост *C. difficile*. Это явление получило название колонизационной резистентности. Изменение микробной популяции кишечника под действием антибиотиков приводит к снижению колонизационной резистентности, изменению содержания аминокислот и нарушению метаболизма углеводов и желчных кислот, осуществляемого резидентными анаэробами.

Нарушение колонизационной резистентности, в свою очередь, значительно повышает чувствительность кишечника к различным микроорганизмам, которые устойчивы к действию повреждающего фактора. К ним, в частности, относится *C. difficile*. Колонизация кишечника данным возбудителем или активация эндогенного резервуара *C. difficile* на этом фоне запускает каскад процессов, приводящих при сочетании действия определенных факторов к развитию клинически манифестных форм инфекции.

В создавшихся благоприятных условиях на фоне сниженной колонизационной резистентности размножение возбудителя прогрессирует. У пациентов с клинически манифестными формами болезни плотность колонизации кишечника *C. difficile* составляет, как правило, $>10^8$ КОЕ/мл. Вегетативные формы возбудителя размножаются непосредственно в просвете толстой кишки.

После достижения микроорганизмом поздней логарифмической и ранней стабильной фаз размножения в толстой кишке начинаются продукция и выделение *C. difficile* экзотоксинов, что в конечном итоге приводит к развитию диареи и колита. Большинство штаммов продуцируют оба токсина (А и В). Однако заболевание может быть вызвано и штаммами, образующими

только один токсин. Их энтеро- и цитотоксическое действие приводит к повреждению клеток кишечника, усилению секреции жидкости в полость кишечника и развитию воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

Токсины А и В связываются с рецепторами на поверхности клеток. При этом они оказывают цитотоксический эффект, который реализуют через инактивацию Rho-белков, регулирующих функции актина цитоскелета клеток и процесс трансдукции клеточных сигналов. Именно Rho-белки необходимы для осуществления эпителием барьерных функций, миграции иммунокомпетентных клеток, процессов адгезии, фагоцитоза, образования супероксидных радикалов, секреции цитокинов и свободной передачи сигналов иммунокомпетентным клеткам.

Обусловленная токсинами А и В дисрегуляция Rho-белков приводит к разрушению цитоскелета, окружающих клеток, ретракции и апоптозу (Jank et al., 2007). Оба токсина, обладая синергическим 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 энтероциты.

В последующем энтеротоксины А и В играют основную роль в развитии изменений со стороны кишечника. Токсин В обладает в 10 раз более высокой цитотоксической активностью в молярном эквиваленте по сравнению с таковой токсина А (Ю.В. Лобзин и соавт., 2002). В экспериментах на интактных животных моделях токсин А повышал миеоэлектрическую активность эпителиоцитов, повреждал слизистую оболочку кишечника и вызвал развитие в ней воспалительного процесса, усиливал секрецию жидкости.

В целом энтеротоксичность *C. difficile* реализуется двумя путями. Прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и других клеток крови и увеличения продукции нейротропных и провоспалительных цитокинов.

Кроме воздействия токсинов, в развитии диареи при *C. difficile* участвуют и другие механизмы. Так, подавление антибиотиками резидентных анаэробов приводит к неспецифическому изменению микрофлоры кишечника, что, в свою очередь, нарушает метаболизм и всасывание углеводов, которые в норме расщепляются анаэробами до молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот. В результате в просвете кишечника накапливаются катионы, связанные с анионами органических кислот и углеводов, что приводит к осмотической диарее. Подавление анаэробной флоры толстой кишки также вызывает нарушение дегидроксилирования желчных кислот (холевой и дезоксихолевой), что дополнительно усиливает диарейный синдром за счет развития секреторной диареи (И.В. Маев и соавт., 2007).

Таким образом, энтеротоксины А и В *C. difficile* играют основную роль в развитии изменений со стороны кишечника. Токсин А обладает просекреторным и провоспалительным действием; он способен вызывать высвобождение медиаторов воспаления и субстанции Р, дегрануляцию тучных клеток; стимулировать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов. Токсин В проявляет свойства цитотоксина и оказывает повреждающее действие на энтероциты и мезенхимальные клетки. Это сопровождается дезагрегацией актина и нарушением межклеточных контактов. Провоспалительное и дезагрегантное действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Следовательно, в патогенезе ААД, ассоциированной с *C. difficile*, задействованы секреторный (воздействие энтеротоксина и желчных

кислот), осмотический (нарушение обмена углеводов) и экссудативный (воспалительная экссудация в просвет кишечника) механизмы.

Важной проблемой являются частые рецидивы инфекции *C. difficile* (в среднем 20-25%), связанные с персистенцией в кишечнике спор бактерий или повторным инфицированием из экзогенного источника. Обычно после проведения этиотропной терапии наступает клиническое выздоровление или улучшение, однако на 2-28-й день (в среднем через 3-7 дней) развивается рецидив диареи, по своей клинической картине практически идентичный первому эпизоду заболевания. Рецидивирующее течение инфекции *C. difficile* связывают с низкой концентрацией у данной категории пациентов сывороточных IgG и IgM-антител к токсину А.

Клиника

C. difficile-инфекция может протекать в виде асимптомного бактерионосительства, особенно у новорожденных и детей первого года жизни, или нетяжелой *C. difficile*-ассоциированной диареи, а также может приводить к развитию псевдомембранозного колита (А.Л. Заплатников и соавт., 2004; Delmee, 2001).

Очень редкой формой *C. difficile*-ассоциированных заболеваний является колит с молниеносным течением — крайне тяжелое поражение толстого кишечника. У пациентов с молниеносным колитом возникает обезвоживание, появляются интенсивная боль в брюшной полости, тяжелая диарея с кровотечением и может развиваться шок. У таких больных существует риск возникновения токсического мегаколона и перфорации толстой кишки. Пациенты с молниеносным течением колита очень часто не отвечают на консервативное лечение; в таких случаях для предотвращения разрыва толстой кишки следует прибегнуть к хирургическому вмешательству.

Высокая частота (более 50%) асимптомного бактерионосительства *C. difficile* у новорожденных детей и младенцев и крайне низкая частота развития у них манифестных форм инфекции объясняются, по-видимому, особенностями строения клеточной мембраны кишечного эпителия. Предполагается, что у детей раннего возраста эпителиальные клетки слизистых оболочек кишечника не имеют рецепторов к токсинам *C. difficile*. Вероятно, что в формировании транзитной резистентности к данной инфекции имеет значение и наличие у детей младше 6 мес антител, полученных от матери (А.Л. Заплатников и соавт., 2004).

C. difficile-ассоциированная диарея (A04.7)

C. difficile-ассоциированная диарея у детей часто сопровождается симптомами нетяжелого колита или энтероколита и, как правило, протекает без признаков интоксикации. Заболевание развивается вскоре после начала применения антибиотика (в 62% случаев) или через некоторое время после окончания лечения (преимущественно через 2-3 нед); чаще всего протекает относительно легко, не сопровождается выраженной дегидратацией. В большинстве случаев диарея прекращается после отмены антибиотика и обычно не требует специфической терапии.

Возможно появление абдоминального болевого синдрома, но чаще болезненность со стороны кишечника ощущается лишь при его пальпации. Отмечается легкое или умеренное учащение дефекации, как правило, не приводящее к выраженным электролитным нарушениям.

При бактерионосительстве *C. difficile* и легких вариантах ААД показатели гемограммы в большинстве случаев в норме.

Псевдомембранозный колит (K91.8; A04.7)

Заболевание под названием «псевдомембранозный энтероколит» впервые было описано Finney в 1893 г., однако только в 1977 г. Larson et al. установили его этиологический фактор — цитотоксин, который

впоследствии был идентифицирован как цитотоксин, выделяемый *C. difficile* (Larson et al., 1978; Bartlett et al., 1978).

У 35% больных псевдомембранозным колитом локализация воспалительных изменений ограничена толстой кишкой, в остальных случаях в патологический процесс вовлекается и тонкая кишка (И.А. Ерюхин и соавт., 1997). Преимущественное поражение толстой кишки, по-видимому, можно объяснить тем, что это естественная среда обитания анаэробных клостридий (О.Ю. Шульпекова, 2007).

Псевдомембранозный колит у детей обычно развивается остро и сопровождается отказом от еды. У 30-50% больных наблюдается повышение температуры тела, нередко до 40°C, интоксикация, диарея, срыгивание, вздутие и боль в животе спастического (абдоминальные колики) характера (А.Л. Заплатников и соавт., 2004), болезненность при пальпации живота по ходу толстого кишечника.

Стул частый, как правило, 3-6 раз в сутки, иногда может быть до 15-20 раз в сутки. В каловых массах может наблюдаться примесь слизи, режее крови. Иногда большая часть испражнений представлена густой белесоватой слизью и фрагментами фибриновых наложений.

Таким образом, псевдомембранозный колит характеризуется образованием и выделением с калом пленчатого материала — структур, представленных фибрином и слизью, а также наличием псевдомембран. При частом стуле развивается эксикоз с нарушениями кровообращения, значительно реже отмечается коллапс без предшествующей диареи.

При псевдомембранозном колите изменения в клиническом анализе крови носят неспецифический характер. У 50-60% больных в периферической крови выявляют лейкоцитоз. Количество лейкоцитов в периферической крови составляет при минимальной диарее $12-20 \times 10^9$ /л. Однако у 30% больных уровень лейкоцитов может превышать 30×10^9 /л. На гемограмме виден нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Отмечается также повышение СОЭ.

Течение псевдомембранозного колита может осложниться кишечным кровотечением, перфорацией и развитием перитонита. Поэтому для своевременного выявления этих грозных осложнений пациенты с тяжелыми формами *C. difficile* должны находиться под наблюдением педиатра и хирурга.

Иногда в начале заболевания, до развития диареи или на фоне развития пареза кишечника, наблюдается клиническая картина острого живота (И.А. Ерюхин и соавт., 1997). Это должно учитываться у каждого пациента, получающего антибактериальную терапию, при проведении дифференциальной диагностики. В случае выраженной диареи прежде всего необходимо решить проблемы, связанные с дегидратацией и нарушением водно-электролитного баланса.

Описаны случаи рецидивирующего течения манифестных форм инфекции, при которых отмена этиотропной терапии или применение антибиотиков в последующем вновь сопровождалось развитием колита у ребенка. Причинами рецидивов при этом считают такие факторы, как неполная элиминация кишечника от *C. difficile* и реинфекция (А.Л. Заплатников и соавт., 2004).

Крайне тяжелые и летальные случаи *C. difficile*-инфекции отмечаются преимущественно у детей с выраженной нейтропенией на фоне лейкоемии, у младенцев с болезнью Гиршпрунга и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит). Очень редко может наблюдаться молниеносное течение псевдомембранозного колита, напоминающее холеру. Обезвоживание развивается в течение нескольких часов и приводит к летальному исходу.

Продолжение на стр. 22.

Антибиотикассоциированная диарея, связанная с *Clostridium difficile*

Продолжение. Начало на стр. 20.

Летальность при ПМК составляет более 30%. Описаны случаи развития токсического мегаколона и некротической перфорации толстой кишки (И.А. Ерюхин и соавт., 1997).

Диагностика

Диагностика псевдомембранозного колита базируется на четырех основных признаках: возникновении диареи после приема антибиотиков, выявлении характерных макроскопических изменений толстой кишки, своеобразной микроскопической картине, а также доказанной этиологической роли *C. difficile*.

Использование методов, позволяющих доказать этиологическую роль *C. difficile*, представляется наиболее точным подходом в диагностике ААД, вызванной этим микроорганизмом. Лабораторное исследование на наличие *C. difficile* рекомендуется проводить детям старше года и взрослым с необъяснимой диареей, связанной с применением антибиотиков (Bartlett, Gerding, 2008). При этом рекомендуется придерживаться правила 3 дней, согласно которому диарея, развившаяся в течение 3 дней после госпитализации, может быть вызвана различными микроорганизмами, но в случае ее возникновения в более поздние сроки наиболее вероятным возбудителем является *C. difficile*. В связи с этим рекомендуется исследовать образцы фекалий, полученных от больных с диареей после 3-дневного пребывания в стационаре (Bartlett, Gerding, 2008). Таким образом, при подозрении на ААД и псевдомембранозный колит необходимо проводить исследование кала на наличие *C. difficile* и их токсинов.

В настоящее время разработаны методы бактериологического исследования *C. difficile* с использованием специальных селективных сред (Delmee, 2001). Несмотря на то что чувствительность этого метода составляет 89-100%, его специфичность достаточно низкая вследствие широкого распространения асимптомного носительства данного микроорганизма среди госпитальных больных и пациентов, принимающих антибиотики (Kelly, Lamont, 2006; Bartlett, Gerding, 2008). Кроме того, бактериологическое исследование не позволяет различать токсико- и нетоксикогенные штаммы *C. difficile*. Еще одним недостатком этого метода является его высокая стоимость и длительность (2-5 дней) (Kelly, Lamont, 1998). В связи с этим методом выбора признано исследование кала на наличие токсинов, продуцируемых *C. difficile*. Более чем у 95% пациентов с псевдомембранозным колитом в фекалиях обнаруживают энтеротоксин *C. difficile*.

Для лабораторной диагностики применяют также методы иммуноферментного анализа (ИФА) и цитотоксический тест на культурах клеток с использованием специфических антисывороток в реакции нейтрализации.

ИФА для выявления токсина А или токсинов А и В в большинстве лабораторий используется с начала 1990-х годов. Преимуществами метода являются простота и быстрота выполнения (в течение 2-6 ч), а также высокая чувствительность (63-99%) и специфичность, достигающая 75-100% (Kelly, Lamont, 2006; Bartlett, Gerding, 2008). Однако для качественной диагностики может потребоваться 2-3-кратное повторение исследования, особенно при тяжелом течении заболевания (Jaber et al., 2008). Кроме того, метод ИФА по специфичности и чувствительности уступает цитотоксическому тесту, являющемуся золотым стандартом лабораторной диагностики *C. difficile*-инфекции и позволяющему обнаружить токсин В. Цитотоксический тест является высокочувствительным (67-100%) и высокоспецифичным методом (85-100%), однако при нарушении оптимальных условий его выполнения, а также при инактивации токсина во время транспортировки и замораживания чувствительность теста снижается (Kelly, Lamont, 2006; Bartlett, Gerding, 2008).

Метод латекс-агглютинации менее специфичен и чувствителен (табл. 2), поэтому в настоящее время используется реже. Вместе с тем реакция латекс-агглютинации позволяет в течение 15-45 мин установить наличие токсина А *C. difficile* в фекалиях. С учетом невысокой стоимости метода (в среднем 8 долл. США) некоторые авторы рекомендуют применять его только для экспресс-диагностики (Bartlett, Gerding, 2008).

В последнее время в клинической практике широко используется ПЦР, с помощью которой можно определить гены, кодирующие токсин В или токсин А токсигенных штаммов *C. difficile*. Указанный метод обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (96,7-100%) и при этом высокой конкордантностью (99%) с цитотоксическим тестом (Kelly, Lamont, 2006).

Следует отметить, что для определения этиологии диареи у новорожденных и детей первых месяцев жизни выявление токсинов А и В не имеет диагностического значения. Это связано с транзитной резистентностью детей данного возраста к токсинам *C. difficile*, что и определяет минимальный риск развития у них манифестных форм заболевания (А.Л. Заплатников и соавт., 2004).

При эндоскопическом исследовании у пациентов с псевдомембранозным колитом выявляют бляшковидные, лентовидные

и сплошные псевдомембраны, мягкие, но плотно спаянные со слизистой оболочкой. Псевдомембраны представляют собой фибриновые пленки, образовавшиеся на участках некроза клеток эпителия слизистой кишки, которые макроскопически выглядят как бледные серовато-желтые бляшки диаметром 2-10 мм на слегка приподнятом основании. Следует отметить, что псевдомембраны визуализируются при эндоскопическом исследовании у 50% больных с псевдомембранозным колитом. Изменения наиболее выражены в дистальных отделах ободочной и прямой кишок. Слизистая оболочка отечна, но не изъязвлена. Участки изъязвлений выявляются в крайне тяжелых случаях.

Обнаружение при эндоскопическом обследовании толстого кишечника желтоватых бляшек, возвышающихся над легко травмируемой гиперемизированной слизистой, а также наличие толстого слоя наложений являются признаками псевдомембранозного колита и могут использоваться при дифференциации диагноза (А.И. Парфенов, 2002; А.Л. Заплатников и соавт., 2004).

При гистологическом исследовании обнаруживают субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной пластинки, капиллярные стазы с выходом эритроцитов за пределы сосудов. На стадии образования псевдомембран, имеющих вид гриба, под поверхностным эпителием слизистой оболочки образуются экссудативные инфильтраты. Эпителиальный слой приподнимается и местами отсутствует; оголенные места слизистой оболочки прикрыты лишь слущенным эпителием. В поздних стадиях болезни эти участки могут занимать большие сегменты кишки. Микроскопическое исследование показывает, что псевдомембрана содержит некротизированный эпителий, обильный клеточный инфильтрат и слизь. В мембране происходит размножение микроорганизмов. В подлежащей интактной слизистой оболочке и подслизистой основе видны полнокровные сосуды.

С помощью обзорной рентгенографии органов брюшной полости у больных с псевдомембранозным колитом выявляют расширение и утолщение толстой кишки, иногда паралитическую кишечную непроходимость. В этом случае исследование с барием не имеет диагностического значения, а при перфорации кишечника может привести к катастрофическим последствиям.

Лечение и профилактика

Как отмечалось ранее, больные с *C. difficile*-инфекцией подлежат изоляции с проведением текущей и заключительной дезинфекции. Такой подход диктуется возможностью распространения инфекции от пациента к пациенту и необходимостью предотвращения контаминации возбудителем объектов окружающей среды (Ю.В. Лобзин и соавт., 2002; А.Л. Заплатников и соавт., 2004).

Асимптомное бактерионосительство *C. difficile* у здоровых детей не требует проведения терапевтических мероприятий. При манифестных формах *C. difficile*-инфекции независимо от степени выраженности клинических проявлений принципиально важны незамедлительная отмена используемых антибиотиков и восстановление водно-электролитного баланса организма путем проведения оральной регидратации. В некоторых случаях эти меры позволяют купировать симптомы болезни. В то же время, по данным некоторых наблюдений, такая тактика приводит к прекращению диареи только у 15-25% больных, тогда как в большинстве случаев необходимо проведение специфической антибактериальной терапии.

Следует избегать назначения препаратов, угнетающих перистальтику кишечника, например лоперамида и дифеноксилата гидрохлорида. Так, некоторые авторы продемонстрировали связь между использованием дифеноксилата, лоперамида и других средств и развитием токсического мегаколона у пациентов с псевдомембранозным

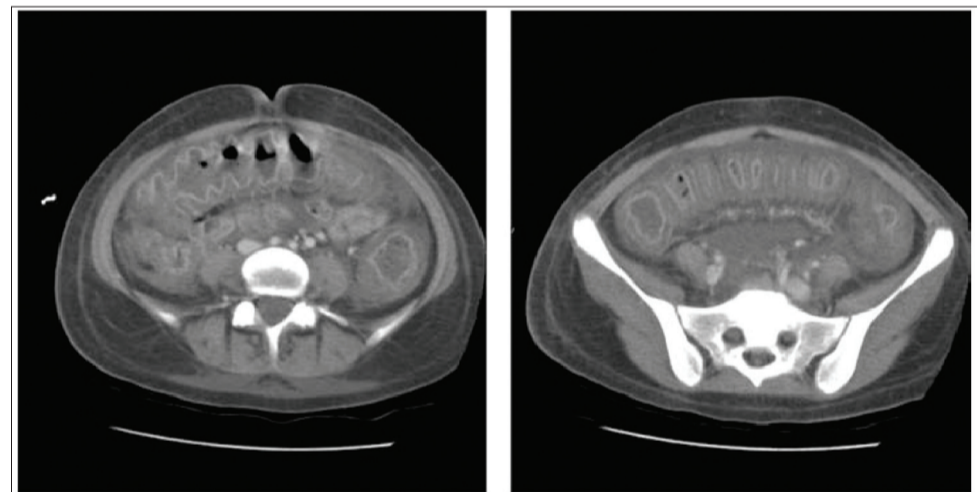


Рис. Компьютерная томограмма органов брюшной полости при псевдомембранозном колите, ассоциированном с *C. difficile* (Jaber et al., 2008)

Таким образом, при псевдомембранозном колите, ассоциированном с *C. difficile*, наиболее ранним гистологическим признаком заболевания является центральный некроз поверхностных эпителиальных клеток в криптах желез с нейтрофильной инфильтрацией и фибрином капилляров на собственной пластинке, а также гиперсекреция слизи в смежных криптах. Это приводит к формированию абсцессов крипт. При прогрессировании заболевания происходит некроз и обнажение слизистой оболочки с тромбозом венул подслизистого слоя. Воспаление стенки кишки, как правило, остается поверхностным, однако, поскольку незащищенная подслизистая оболочка подвергается воздействию фекалий, это может приводить к дисфункции мускулатуры и последующего расширения толстой кишки.

При компьютерной томографии можно выявить расширение полости и утолщение стенки толстой кишки (>4 мм) за счет отека и воспаления (рис.), нередко выявляется воспалительный выпот в брюшной полости, однако указанные признаки не являются высокоспецифичными.

По мнению Ю.В. Лобзина и соавт. (2002), эти препараты, способствуя стазу кишечного содержимого, теоретически увеличивают риск прогрессирования повреждения слизистой оболочки кишечника и усугубления воспалительного процесса в связи с увеличением времени контакта слизистой оболочки с токсинами возбудителя. Более того, развитие стаза может способствовать размножению *C. difficile*.

Основными направлениями лечения детей с различными клиническими формами *C. difficile*-инфекции (диареей, колитом, псевдомембранозным колитом) являются этиотропная терапия, направленная на элиминацию *C. difficile* в кишечнике, сорбция и удаление из просвета кишки микробных тел и их токсинов; восстановление микробной экосистемы кишечника, а также устранение дегидратации и коррекция нарушений водно-электролитного баланса. В случае появления диареи на фоне курса антибиотикотерапии в первую очередь необходимо отметить вызвавший ее антибактериальный препарат.

Тесты	Цель выявления	Время исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
Исследование цитотоксичности на культуре тканей (цитотоксический тест)	Токсин В	24-48 ч	67-100	85 - 100
Реакция нейтрализации токсина (на культуре фибробластов)	Токсин В	24-48 ч		~100
Латекс-агглютинация	Бактериальный энзим (глутаматдегидрогеназа)	30 мин	58-92	80-96
ИФА	Токсин А и/или токсин В	2-6 ч	63-99	75-100
ПЦР	Ген, кодирующий токсин В Ген, кодирующий токсин А Оба гена	2-4 ч	100	96,7-100
Культуральный метод	Обнаружение бактерий и их токсигенности in vitro	24-72 ч	89-100	84-99
DOT-иммуноблоттинг	Токсин А	30 мин	58-76	77-91