

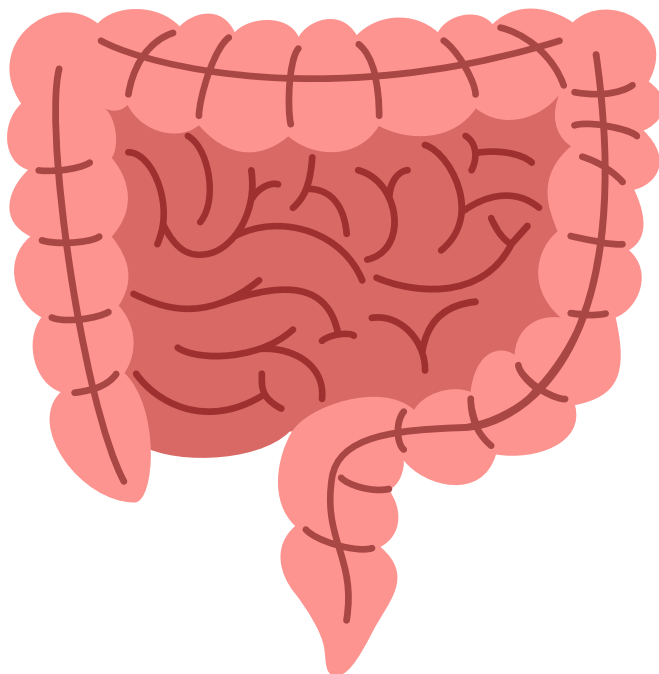


РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

IDSA
Infectious Diseases Society of America

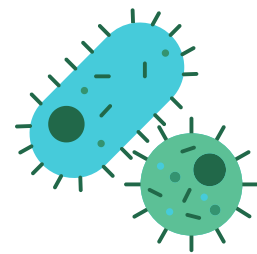


CLOSTRIDIUM DIFFICILE- АССОЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ (CDI) ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ



Reclin

Определение



Clostridium difficile-ассоциированная инфекция (CDI) — заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией Clostridium (Clostridioides) difficile, токсины которой вызывают воспаление и повреждение слизистой оболочки толстой кишки

Псевдомембранозный колит — колит, как правило, вызванный токсигенной C. difficile, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки

C. difficile – ассоциированной болезнью и псевдомембранозный колит **не являются** взаимозаменяемыми терминами

Возможными **этиологическими факторами** псевдомембранозного колита могут быть:

- Золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus)
- Кишечная палочка (Escherichia coli)
- Цитомегаловирус
- Криптоспоридии
- Лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и др

Этиология и патогенез

В 2016 г. проведена официальная реклассификация, согласно которой **отдельно был выделен вид** *Clostridioides difficile*, имеющий таксономические и филогенетические отличия от других представителей рода *Clostridium*

Основной **путь передачи** инфекции **фекально-оральный**.

Резервуары:

- Бессимптомные носители
- Инфицированные и уже получившие лечение пациенты
- Загрязнённую окружающую среду (мебель, телефоны и медицинский инвентарь)

Жизненный цикл *C. difficile* включает **прорастание спор** в вегетативные клетки, **размножение** с последующей **продукцией токсинов** и завершается обратным **образованием спор**, которые необходимы для передачи между хозяевами и сохранения во внешней среде

Споры способны **выживать** в течение нескольких месяцев и **устойчивы** к нагреванию, антибиотикам и кислым значениям **pH желудочного сока (5 и менее)**

Созревание спор до вегетативных форм происходит в **дистальных отделах тонкой кишки** и **толстой кишке** за счёт комбинированного воздействия солей первичных желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина

Эпидемиология

C. difficile служит **основной причиной** развития диареи у госпитализированных лиц

В конце XX века заболеваемость *C. difficile*-ассоциированной болезнью **возросла во многих странах мира** и в настоящее время данное заболевание относится к наиболее значимым нозокомиальным инфекциям, это обусловлено появлением эпидемического гипервирулентного штамма **NAP1/B1/027**. В настоящее время отмечается стабилизация ситуации в связи с улучшением алгоритмов диагностики и схем лечения, а также расширением программ рационального применения антибиотиков

Тем не менее, общая смертность непосредственно от *C. difficile*-ассоциированной болезни оценивается в 5%, тогда как смертность вследствие развития осложнений достигает 15-25%, а в отделениях интенсивной терапии - до 34%

В РФ инфекция *C. difficile* выявлена в **34,4%** случаев антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга

Классификация (1 из 2)

В зависимости от связи возникновения симптомов с оказанием медицинской помощи

- Внутрибольничная (на 4-е сутки и далее после госпитализации)
- Внебольничная (вне стационара или в течение 4-х недель после выписки)
- Спорадическая внебольничной инфекцией *C. difficile*. (в течение первых 48 часов госпитализации или спустя не менее 4 недель после выписки)

Формы

- Бессимптомное носительство *C. difficile* ,
- Лёгкое/умеренной тяжести
- Тяжёлое/осложнённое течение *C. difficile*-ассоциированной болезни



Классификация (2 из 2)

В зависимости от времени возникновения симптомов

- **Первичный эпизод *C. difficile*- ассоциированной болезни** появлением симптомов в сочетании с положительным диагностическим тестом на токсины *C. difficile* и отсутствием признаков клостридиальной инфекции в течение предшествующих 8 недель
- **Рецидив *C. difficile*- ассоциированной болезни -** появление симптомов и положительный результат теста после временного разрешения симптомов при стандартном лечении первичного эпизода в предыдущие 2-8 недель, но чаще всего в течение первой недели после лечения
- **Реинфекция** появление симптомов и положительный результат анализа кала на наличие токсинов при стандартном лечении первичного эпизода, ассоциированные с инфицированием новым штаммом *C. Difficile*



Клиника

C. difficile - ассоциированная болезнь

- Диарея (≥ 3 эпизодов жидкого стула, по Бристольской шкале 6-7, в течение 24 часов)
- Диарея возникает во время или сразу после антибактериальной терапии
- Боль в животе
- Лихорадка
- Тошнота и рвота
- Слабость
- Потеря аппетита

Псевдомембранозный колит

- Диарея
- Схваткообразная боль в животе
- Лихорадка

Осложнения

- Лектролитные нарушения
- Илеус
- Мегаколон
- Кишечные кровотечения
- Перфорация толстой кишки



Диагностика (1 из 2)

Использовать для лабораторной диагностики только образцы **жидкого стула** (по Бристольской шкале 6-7) у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (**≥ 3 эпизодов в стуки**) неясного генеза для тестирования на клостридиальную инфекцию

Реакция амплификации нуклеиновых кислот (НААТ= ПЦР) и иммунологические тесты

ИХА (иммунохроматографический анализ)

ИФА (иммуноферментный анализ), которые позволяют **ВЫЯВИТЬ**

ГДГ (глутаматдегидрогеназа) – фермент продуцированный как токсичными, так и не токсичными штаммами. Обнаружение ГДГ носит скрининговый характер.

Токсины А и В – на этом основании определяют наличие токсинообразующих штаммов. Их обнаружение (в особенности токсин В) носит диагностический характер



- Преимущественный метод/схема лечения

- Альтернативный/второстепенный метод/схема лечения

Диагностика (2 из 2)

Культуральный метод – выделение возбудителя посевом кала на питательные среды – наиболее чувствительный метод

Метод является трудоёмким, длительным в исполнении, должен проводиться только в хорошо оснащённых лабораториях квалифицированным персоналом и, несмотря на надёжность, **редко используются** в рутинной практики

Общеклинические исследования

Общий и биохимический анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов, СРБ, креатинина, общего белка, альбумина, электролитов пациентам с подтверждённой клостридиальной инфекцией для определения степени тяжести и выявления осложнений

УЗИ, МСКТ, РГ ОБП

Не являются методом выбора при диагностике клостридиальной инфекции. Могут определяться вздутие петель и утолщение стенки толстой кишки. Их использование имеет большое значение при диагностике осложнений

Колоноскопию с биопсией + морфологическим исследованием биоптатов слизистой толстой кишки

Слизистая толстой кишки розовая, с гладкой, блестящей поверхностью, покрытая множественными до 0,3-1,0 см в диаметре, фиброзными бляшками

Интерпретация результатов

Рекомендации SHEA/IDSA

Легкая и средняя степень тяжести	Лейкоцитоз < 15 000 клеток/мкл Повышение концентрации креатинина в сыворотке менее чем в 1,5 от исходного
Тяжелая неосложненная	Лейкоцитоз >15 000 клеток/мкл Повышение концентрации креатинина в сыворотке более чем в 1,5 от исходного
Тяжелая осложненная	Гипотония, сепсис, значительное повышение лейкоцитов в крови

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

Легкая и средняя степень тяжести	Диарея (неоформленный стул ≥ 3 раз в сутки, тип 6-7 по Бристольской шкале), в том числе, с сочетанием с болью в животе Лейкоциты < $15 \times 10^9 / л$ Креатинин < 1,5 мг / дл Положительный тест на скрытую кровь в кале
Тяжелая неосложненная	Водянистая диарея в сочетании с 2 и более признаками: гипоальбуминемия (альбумин сыворотки ($15 \times 10^9 / л$)) лихорадка ($> 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) креатинин $> 1,5 \text{ мг / дл}$ (или более, чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% по сравнению с исходным уровнем) абдоминальная боль и болезненность при пальпации
Тяжелая осложненная	Шок, илеус, мегаколон, изменение сознания, уровень сывороточного лактата $> 2,2 \text{ ммоль/л}$, органная недостаточность

Схемы лечения

Легкая/ среднетяжелая/ тяжелая неосложненная форма

Ванкомицин внутрь **125 мг 4 раза в сутки 10 дней**

(в/в введение **не эффективно**, так как ЛС не экскретируется в просвете кишечника)

или

Фидаксомицин (не зарегистрирован в РФ) внутрь 200 мг 2 раза в сутки 10 дней

или

Метронидазол 500 мг 3 раза в сутки 10 дней

с первым эпизодом *C. difficile*- ассоциированной болезни тяжёлого течения при невозможности назначения пероральной формы Ванкомицина в качестве альтернативного препарата первой линии лечения

Если пациент **не способен** принимать препараты внутрь, возможно **в/в** введение (метронидазол) или через нозогастральный **зонд** или **микроклизма** с ванкомицином, если невозможно принимать внутрь или если имеются признаки нарушения перистальтики при тяжелом течении

Тяжелая осложненная форма

Ванкомицин 500 мг перорально или через зонд **4 раза в сутки**

или

Ванкомицин ректально **500 мг в 100 мл** физиологического раствора каждые **6 часов** у пациентов с осложнённой клостридаильной инфекцией при подозрении на кишечную непроходимость

или

Метронидазол парентерально **500 мг 3 раза** в день каждые **8 часов** совместно с пероральным или ректальным **Ванкомицином** 500 мг 4 раза в сутки *

* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

Схемы лечения

Первый рецидив

Ванкомицин в режиме постепенного **снижения дозы** или **пульс- режима:**

125 мг 4 раза в день в течение первых 10-14 дней →

125 мг 2 раза в день в течение 7 дней →

125 мг 1 раз в день в течение 7 дней →

125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель

Альтернативный вариант, если для лечения первичного эпизода применялся метронидазол

Ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки 10 дней *

Последующие рецидивы

Ванкомицина в режиме постепенного **снижения дозы** или **пульс- режима:**

125 мг 4 раза в день в течение первых 10-14 дней →

125 мг 2 раза в день в течение 7 дней →

125 мг 1 раз в день в течение 7 дней →

125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель

или

Ванкомицин внутрь 125 мг 4 раза в сутки 10 дней с последующим приемом внутрь **рифаксимины** * 400 мг 3 раза в сутки 20 дней или **фидаксомицина** (не зарегистрирован в РФ) 200 мг 2 раза в сутки 10 дней

* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

Альтернативное лечение

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) показана:

Пациентам с тяжёлым и осложнённым течением клостридиальной инфекции, **рефрактерностью** к консервативному лечению (в течение 48-72 часов) и **невозможностью** проведения оперативного лечения

Для достижения **стойкого ответа** может быть недостаточно одной процедуры ТФМ, а требуются несколько последовательных процедур в короткой последовательности (**каждые 3-5 дней**). Чёткого **протокола** по режимам проведения ТФМ в настоящее время **нет**

Пациентам с рецидивирующей клостридиальной инфекцией **при неэффективности** стандартной антибактериальной терапии

Пациентам **со вторым (и более) эпизодом** клостридиальной инфекции для снижения риска последующих **рецидивов**

Оценка эффективности лечения

- Оценка клинических симптомов (нормализация стула, купирование боли в животе, нормализация температуры тела, исчезновение признаков дегидратации), лабораторных показателей (в частности, нормализация уровня лейкоцитов).
- Не рекомендуется проводить повторное тестированием образцов стула у получавших терапию по поводу клостридиальной инфекции для предотвращения ложноположительных результатов

Профилактика

Рекомендации общества эпидемиологии здравоохранения SHEA и общества инфекционных болезней IDSA

- Использование **перчаток, халатов**
- **Мытье рук с мылом** перед и после контакта с пациентами (спиртосодержащие средства **не эффективны**)
- Размещение пациентов инфицированные *C. Difficile* **в отдельных комнатах**
- **Рациональное применение антибиотиков**, минимизация частоты и продолжительности приема АБ (следует ограничить приём фторхинолонов, клиндамицина и цефалоспорино)
- Добавление пробиотического штамма ***Saccharomyces boulardii* CNCM I-745** (Энтерол) пациентам, получающим антибактериальные препараты, для профилактики *C. difficile*- ассоциированной болезни*



* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

Список литературы

ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections
(https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/06000/ACG_Clinical_Guidelines__Prevention,_Diagnosis,.12.aspx)

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Клинические рекомендации «С. difficile - ассоциированная болезнь»
(<https://gastro.ru/klinicheskie-rekomendatsii-rga/clostridium-difficile-assotsirovannoj-bolezni>)

Обновленные клинические рекомендации по инфекции Clostridium difficile Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы
(<https://cyberleninka.ru/article/n/obnovlennye-klinicheskie-rekomendatsii-po-infektsii-clostridium-difficile-amerikanskogo-obschestva-spetsialistov-po-infektsionnym/viewer>)