



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»
Кафедра инфекционных болезней

Инфекция, вызванная *C. difficile*

асс. Соловей Н.В.

Минск 2013

Актуальность проблемы

- Один из ведущих возбудителей НИ
- Частота у госпитализированных пациентов от 3 до 29% в зависимости от профиля отделения, применяемых АМП и факторов риска
- Удлинение сроков госпитализации пациента (в среднем, на 3,6 дня)
- Значительные экономические затраты (в США – 1,3 млрд \$ в год)
- Рецидив заболевания у 20% пациентов
 - у пациентов с одним рецидивом в 50-60% случаев будут последующие рецидивы
- Летальный исход в 2-6% случаев (в десятки раз выше в случае осложнений)

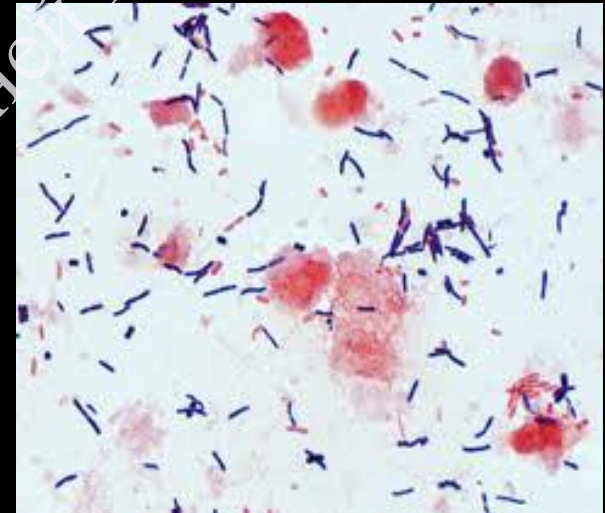
Kyne et al. Clin Infect Dis 2002; 34:346

Dubberke et al. Clin Infect Dis 2008; 46:497

McDonald et al. Emerg Infect Dis 2006; 12:409

C.difficile

- Анаэробная, спорообразующая, грам-положительная палочка
- В 1970 г. распознана как ведущий этиологический агент псевдомембранозного колита (ПМК)
- Продуцирует экзотоксины:
 - токсин А – энтеротоксин (ген TcdA)
 - токсин В – цитотоксин (ген TcdB)
 - бинарный токсин (ген CDT)



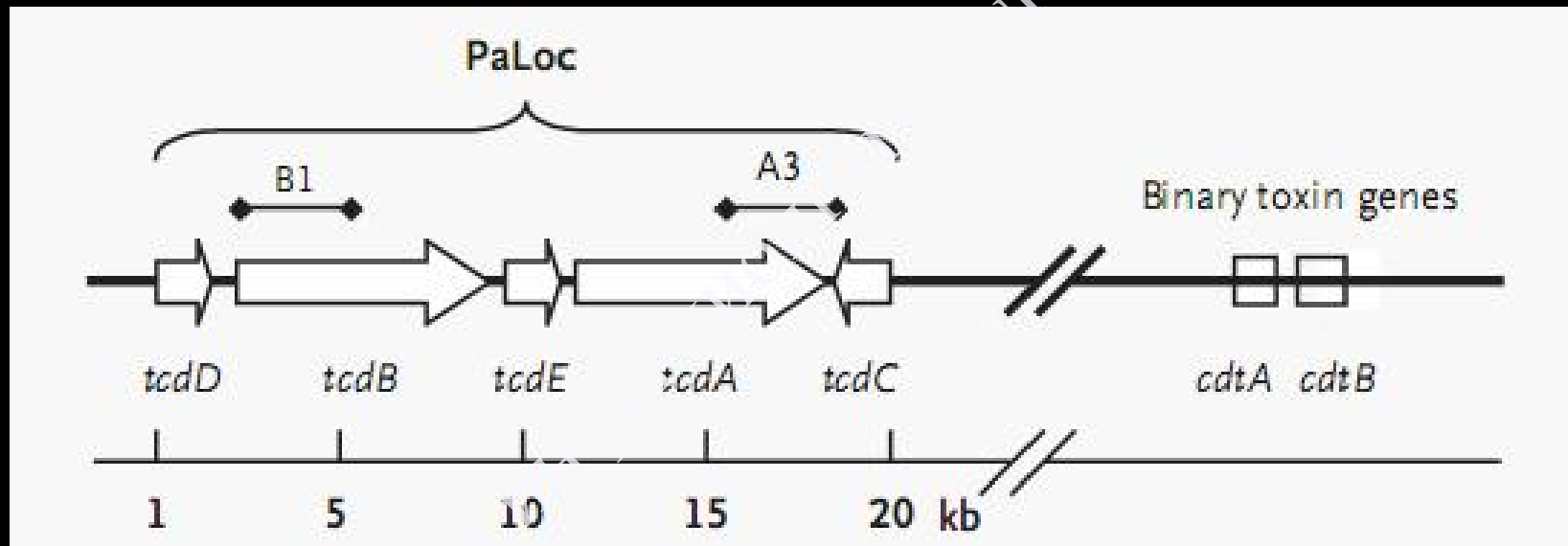
Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Токсиген-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* – основная причина ТЯЖЕЛЫХ форм ААД:

- 2-3% здоровых взрослых, 30-70% здоровых новорожденных
- 10-20% пациентов, получающих АБ, без клиники диареи (носительство)
- 15-30% антибиотик-ассоциированных диарей без колита
- 50-75% антибиотик-ассоциированных колитов
- 90-100% псевдомембранозных колитов

Патогенность *C.difficile*

Эзотоксины (А, В, бинарный токсин): разрывают актиновый цитоскелет эпителия кишечной стенки путем гликозилирования Rho и Ras протеинов



Основные гены локуса патогенности (PaLoc) *C.difficile* и их взаимоотношение с генами бинарного токсина

Clostridium difficile is spread via the fecal-oral route. The organism is ingested either as the vegetative form or as hardy spores, which can survive for long periods in the environment and can traverse the acidic stomach.

In the small intestine, spores germinate into the vegetative form.

In the large intestine, *C. difficile*-associated disease can arise if the normal flora has been disrupted by antibiotic therapy.

C. difficile

Pseudomembrane

Toxins

Monocyte

Neutrophil

C. difficile reproduces in the intestinal crypts, releasing toxins A and B, causing severe inflammation. Mucous and cellular debris are expelled, leading to the formation of pseudomembranes.

Toxin A attracts neutrophils and monocytes, and toxin B degrades the colonic epithelial cells, both leading to colitis, pseudomembrane formation, and watery diarrhea.

П а т о г е н е з

Sunenshine. Cleve Clin
Med 2006; 73:187

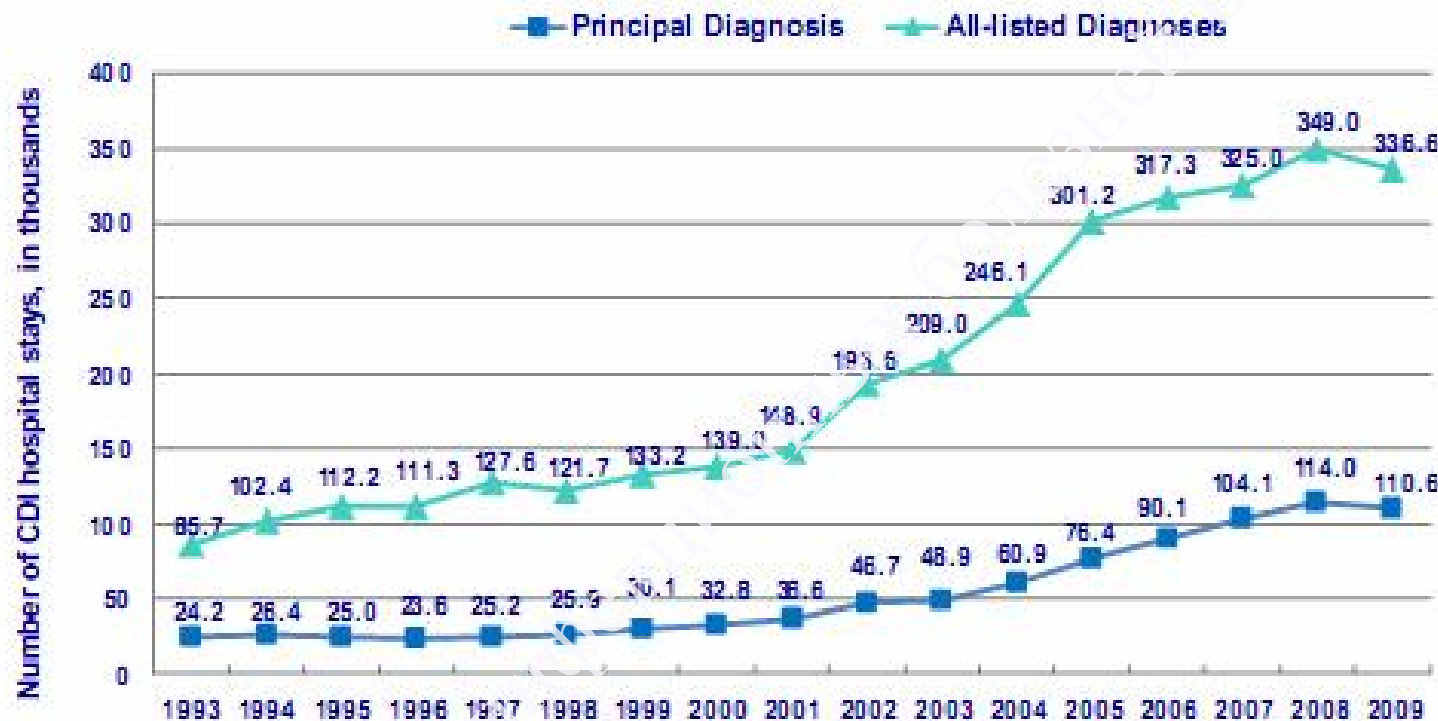
Эпидемиология C.difficile

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Особенности эпидемиологии *C.difficile*

- широко распространенный микроорганизм: почва, вода, ЖКТ животных (носительство до 20-40% у кошек и собак)
- в условиях стационара: руки медперсонала, объекты окружающей среды (пол, стены, постельные принадлежности, инструментарий и т.д.)
- высокая устойчивость в окружающей среде за счет спорообразования
- преимущественно экзогенный (фекально-оральный) механизм инфицирования в условиях стационарах

Эпидемиология C.difficile в стационарах США (1993-2009 г.г.)



2010 CDC NHSN: 7,4 случая на 10.000 пациенто-дней

Lucado et al. CDI in hospitals stays, 2009. HSUB Statistical Brief #124.
<http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb124.pdf>

Эпидемический клон C.difficile 027/B1/NAP1

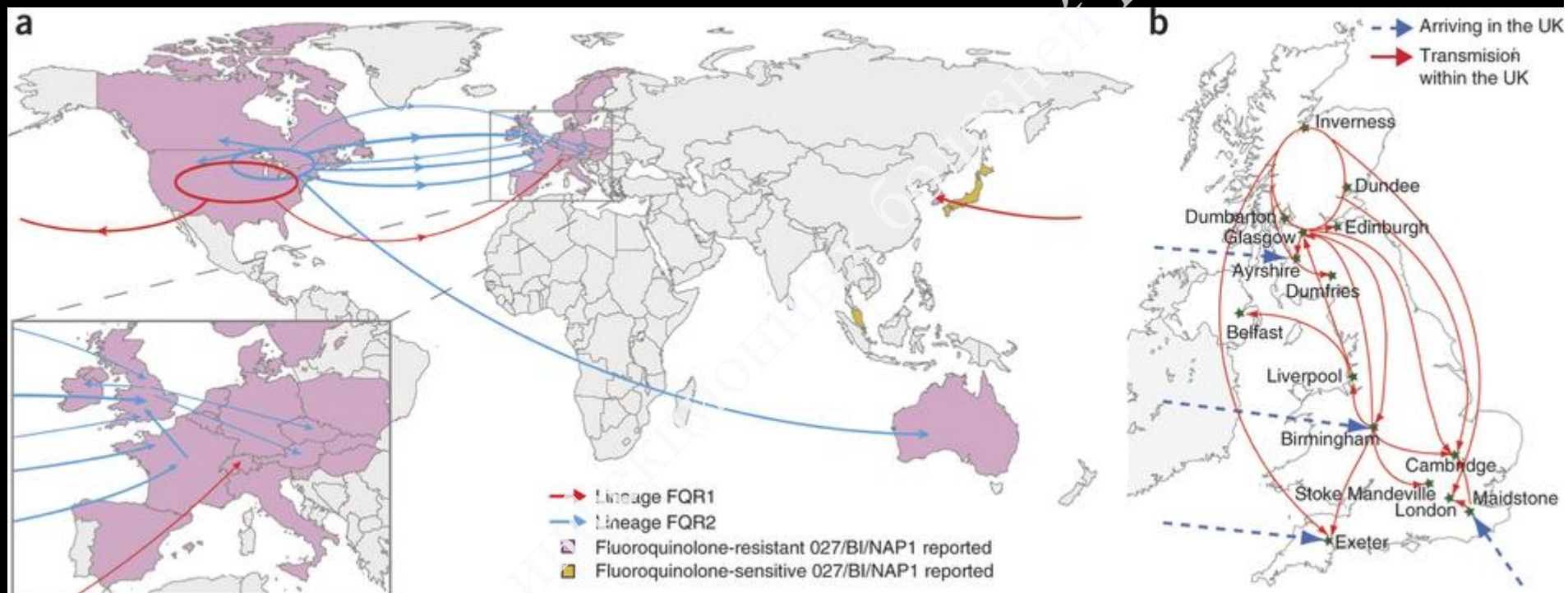
- Впервые обнаружен в США в середине 2000-ых, ассоциирован с более высокой летальностью и значительной частотой рецидивов
- Характеристики изолятов из нескольких ранних вспышек:
 - делеция в области tcdC гена – более быстрая и более значительная продукция экзотоксинов
 - наличие бинарного токсина (CDT)
 - образование большего числа спор в единицу времени
 - чувствительность к метронидазолу и ванкомицину

Loo et al. N Engl J Med 2005; 353:2433

Warmy et al. Lancet 2005; 366:1079

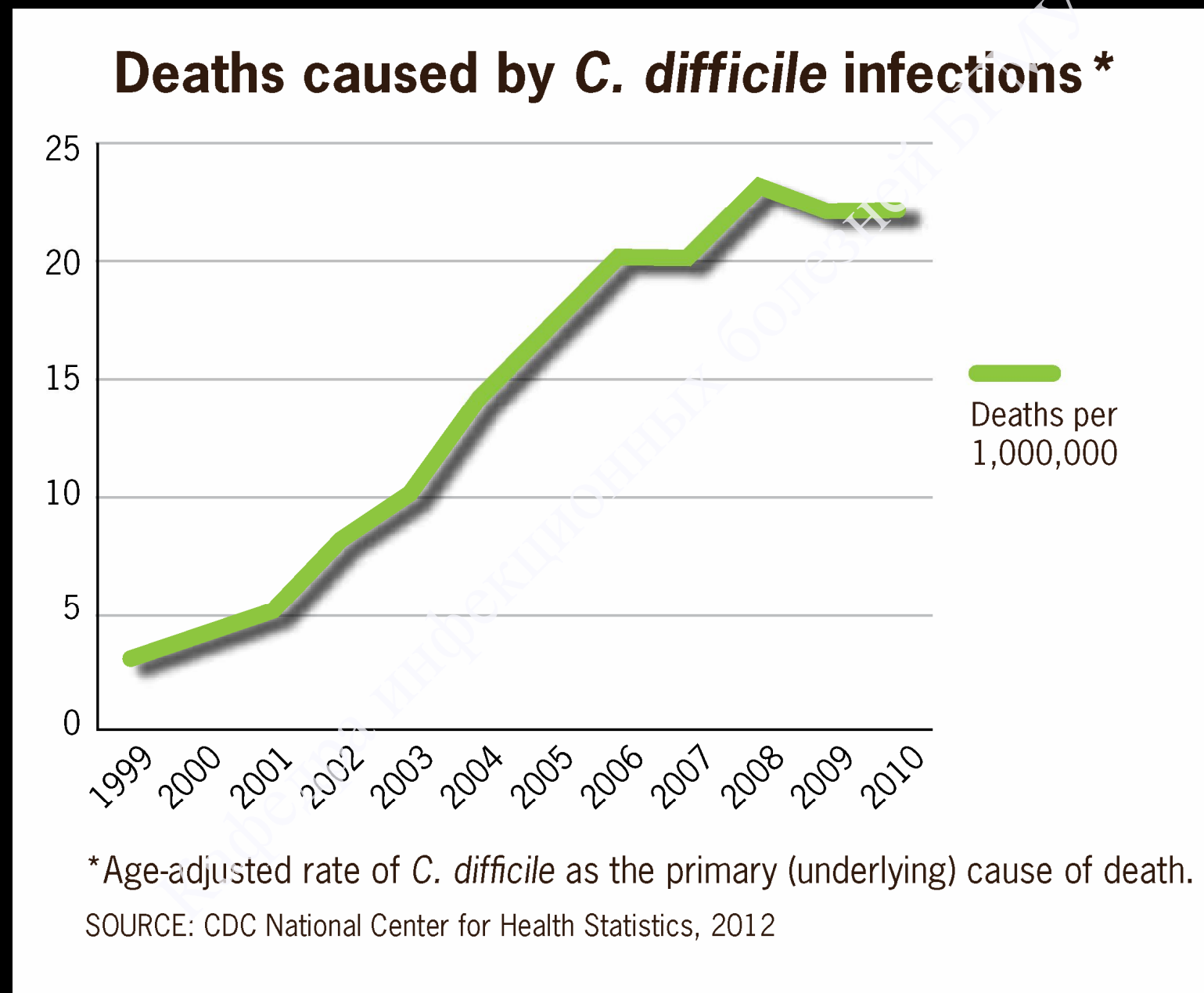
McDonald et al. N Engl J Med 2005; 353:2433

Глобальное распространение двух различных клонов *C.difficile* 027/BI/NAP1 (FQR1 и FQR2)



Более успешный FQR2 клон превалирует в настоящее время в США, Западной Европе, Австралии, Азии

Летальность вследствие CDI (США, 1999-2010 г.г.)



Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey

Bauer et al. Lancet 2011; 377:63



Martijn P Bauer, Daan W Notermans, Birgit H B van Benthem, Jon S Brazier, Mark H Wilcox, Maja Rupnik, Dominique L Monnet, Jaap T van Dissel, Ed J Kuijper, for the ECDIS Study Group*

97 стационаров 29 стран Европы

Частота CDI 4,1 на 10.000 пациенто-дней или 23 на 10.000 поступлений

Превалирующие риботипы – не O27! (014/020 – 16%, 001 – 9%, 078 – 8%).
Риботип 027 – только 5%.

Факторы риска CDI:

возраст старше 65 лет (у 2/3)

тяжелая коморбидная патология (у 2/5)

АБТ в предшествующие 3 месяца, чаще ЦС, ФХ, ИЗБЛ (почти у всех)

Наличие осложнений CDI – в 10%, рецидивы – в 18%

Летальность – 22% (в 40% случаев непосредственно обусловлена CDI)

Развитие клинически проявляющейся CDI

I. Инфицирование *C.difficile*

II. Развитие клинически проявляющегося заболевания

1. Дисбаланс нормальной микрофлоры толстой кишки

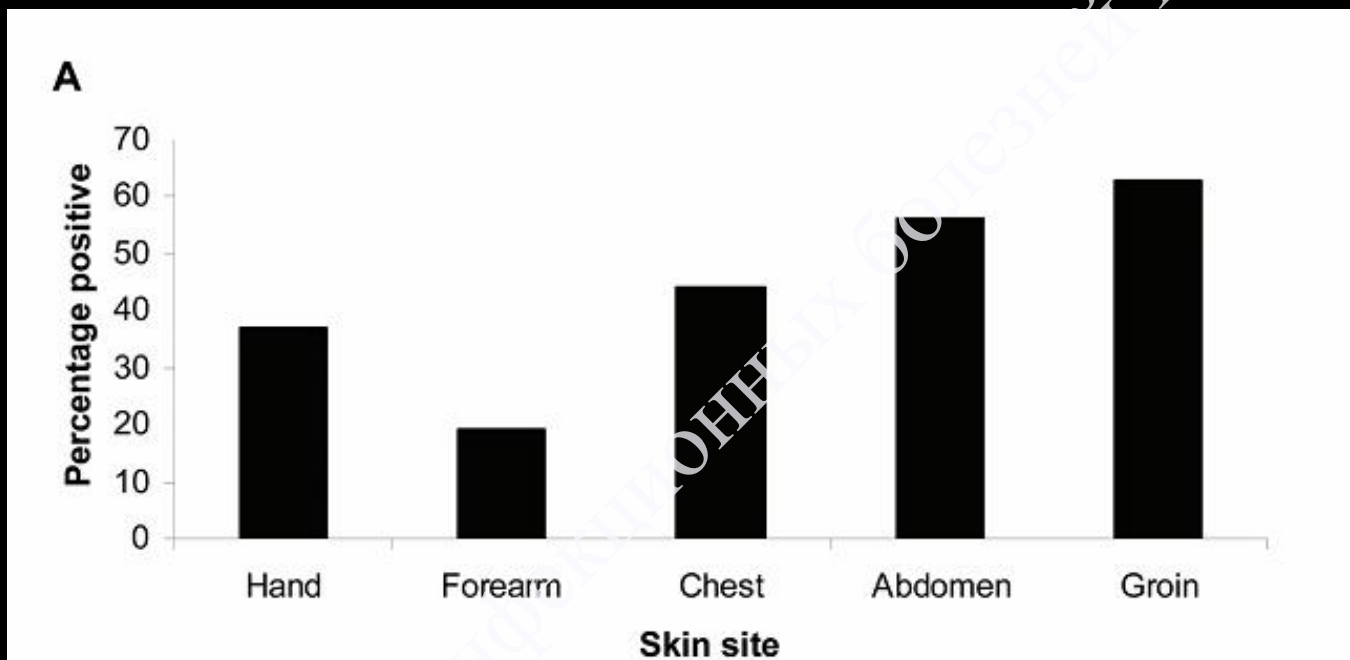
- Антибактериальная терапия: клиндамицин, ЦС III поколения, пенициллины, фторхинолоны – наиболее высокий риск
- Химиотерапия (цитостатики)
- Антациды!!!

2. Особенности образования антител к токсину *C.difficile*

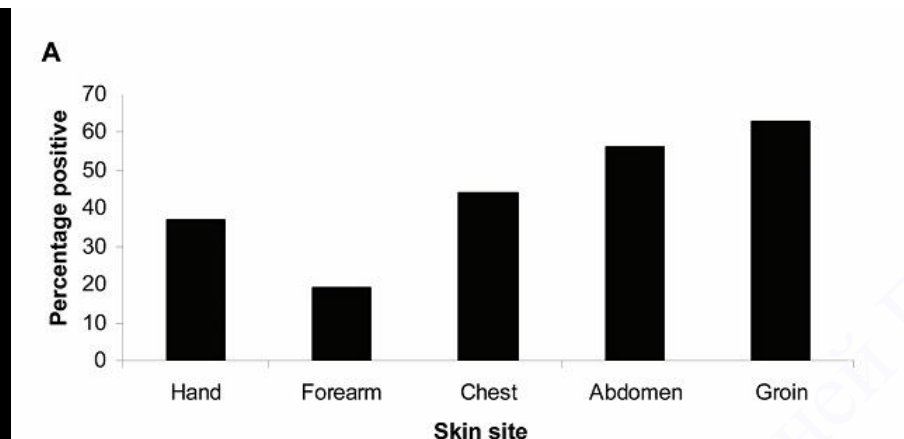
3. Пожилой возраст (у пациентов ≥ 65 лет риск CDI в 16 раз выше, чем у пациентов ≤ 35 лет)

4. Другие факторы (госпитализация в «проблемные отделения», предшествующие манипуляции на ЖКТ, тяжелая сопутствующая патология, энтеральное питание)

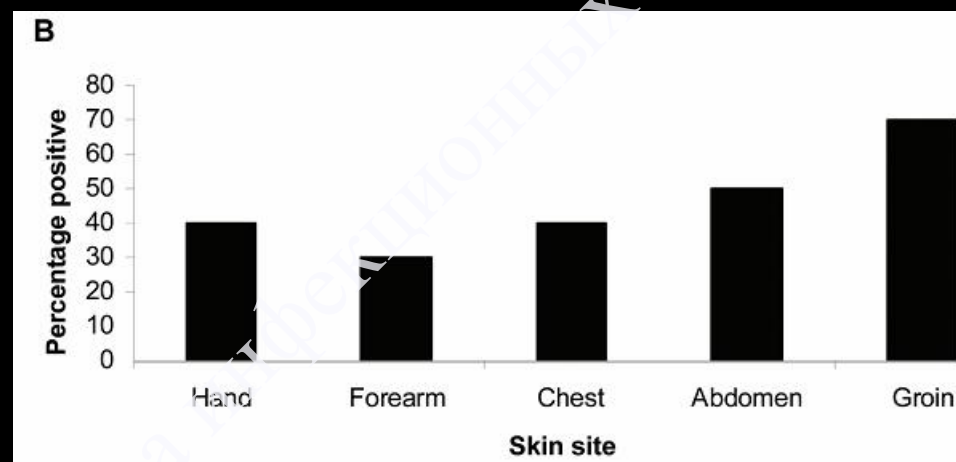
Контаминация кожи пациентов возбудителем с CDI



Частота контаминации различных участков кожи у
пациентов с CD-ассоциированной диареей



Частота контаминации различных участков кожи у пациентов с CD-ассоциированной диареей



Частота контаминации стерильных перчаток после контакта участков кожи пациентов с CDI

C.difficile: контаминация объектов окружающей среды

- C.difficile выделяется с поверхностей окружающей среды в 100% помещений, где были пациенты с CDI и в 33% помещений, где таких пациентов не было
- C.difficile выделяется в 58% образцов, взятых в палатах стационаров (кровати, носилки, кресла-каталки, раковины, унитазы, стены, стойки для в/в инфузий, манжеты тонометров и т.д.)
- Споры C.difficile устойчивы к действию большинства используемых дезинфектантов

Dubberke et al. Am J Infect Control 2007; 35: 315

Walker et al. J Hosp Infect 2006; 63:167

Martirosian et al. J Clin Microbiol 2006; 44:1202

Препараты, связанные с развитием ААД

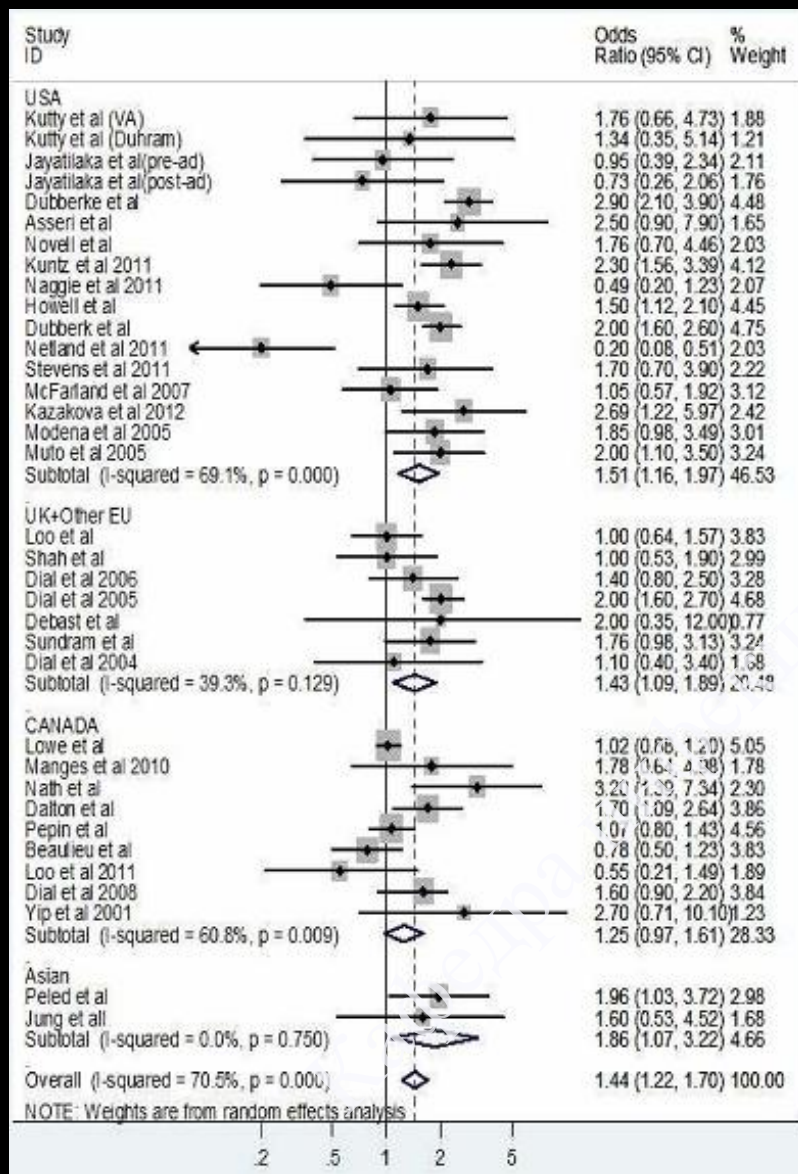
- Относительно часто

- цефалоспорины
- ампициллин и амоксициллин
- клиндамицин
- эритромицин и другие макролиды
- тетрациклины
- ко-тримоксазол

- Редко

- хлорамфеникол
- метронидазол
- амфотерицин В
- хинолоны
- рифампицин
- амфотерицин В
- аминогликозиды
- метотрексат
- сульфаниламиды

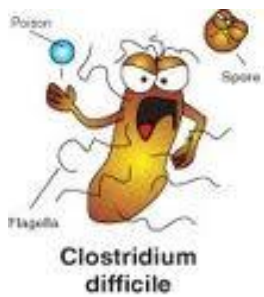
CDI и блокаторы H2-рецепторов



35 исследований (9 – мультицентровые), 201.834 пациента

Прием блокаторов H2-рецепторов независимо от других факторов увеличивает риск развития CDI (OR 1,44, 95% CI 1,22-1,70)

Абсолютный риск CDI на фоне блокаторов H2-рецепторов наиболее высок у пациентов, получающих АБТ



Клинические проявления

- бессимптомная колонизация
- «легкая диарея» без системных проявлений
- среднетяжелая – тяжелая водянистая диарея с абдоминальными болями и часто системными проявлениями
- жизнеугрожающий псевдомембранозный колит
- осложнения:
 - паралитическая кишечная непроходимость
 - токсический мегаколон в сочетании или без перфорации толстой кишки
 - сепсис различной степени тяжести

Летальный исход при развитии осложнений – 30-50%

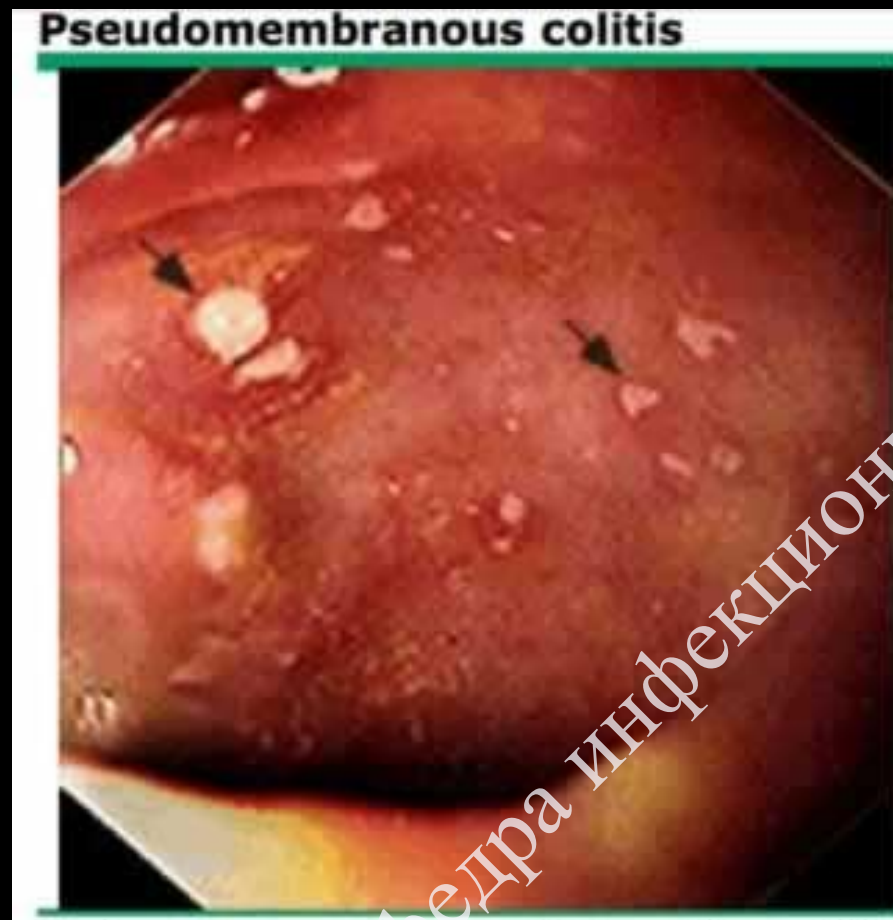
Типичная клиническая картина C.difficile-ассоциированной диареи

- начало заболевания на фоне АБТ или в течение 3 месяцев после ее прекращения (необязательный критерий!)
- умеренная водянистая диарея до 3-10 раз в сутки, иногда с примесью крови
- субфебрильная лихорадка
- слабо выраженные явления интоксикации
- умеренный дискомфорт (боли) в животе
- минимальные признаки дегидратации

Критерии тяжелого течения CDI

- лихорадка $> 38,5^{\circ}\text{C}$
- выраженные боли в животе
- лейкоцитоз свыше $15 \times 10^9/\text{л}$
- дегидратация
- гипоальбуминемия
- креатинин $> 1,5$ от первоначального уровня
- наличие осложнений (токсический мегаколон, перфорация толстой кишки и перитонит, инфекционно-токсический шок)

Псевдомембранозный колит



Округлые, слегка возвышающиеся, желтоватые бляшки из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином, на слизистой толстой кишки

Токсический мегаколон



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Диагностика CDI

Диагностика CDI

Тест	Чув-сть	Спец-ть	Стоимость	Примечание
Культура C.difficile	Низкая	Умеренная	5-10\$	Не имеет диагностического значения; только токсигенные штаммы вызывают заболевание
Токсигенная культура (цитопатогенный тест)	Высокая	Высокая	10-30\$	Референс-метод Эпидемиологические исследования Ограниченное диагностическое использование
Реакция нейтрализации цитотоксина специфическим антитоксином	Высокая	Высокая	15-25\$	Референс-метод Ограниченное диагностическое использование

Диагностика CDI

Тест	Чув-сть	Спец-ть	Стоимость	Примечание
Определение глутамат-дегидрогеназы	Высокая	Низкая	5-15\$	Является только скрининговым тестом Должен быть подтвержден другим методом
Определение токсинов с помощью ИФА	Низкая	Высокая	5-15\$	Должны детектировать оба типа токсина (A+B) Низкая чувствительность
ПЦР-детекция токсинов C.difficile	Высокая	Высокая	20-50\$	Используется только в случае острого заболевания Проблема: ложноположительные результаты

Особенности диагностики CDI

- тестировать только испражнения в случае диареи
- ИФА определение токсинов А и В – субоптимальный тест вследствие низкой чувствительности (до 40%)
- ПЦР детекция экзотоксинов *C.difficile* более предпочтительна по сравнению с ИФА детекцией токсинов
- Использование 2 или 3-этапного тестирования с определением глутамат дегидрогеназы в качестве скрининга увеличивает чувствительность (до 72-85%)

Cohen et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431

Surawicz et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:478

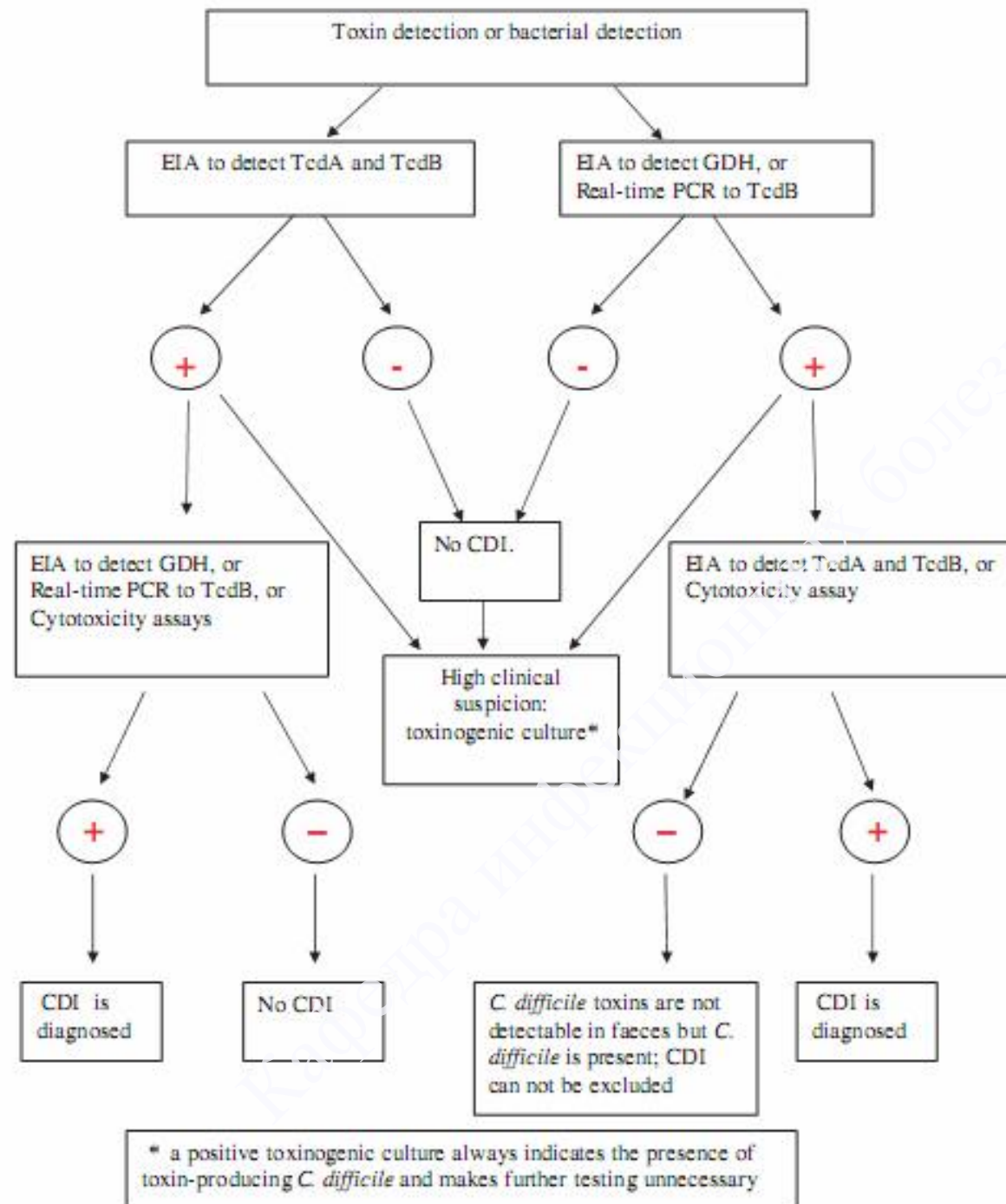
Роль ПЦР-детекции токсинов CD

большинство стационаров сообщало о значительном увеличении (вплоть до 2-х кратного) позитивных результатов тестирования на токсины *C.difficile* после перехода с ИФА на ПЦР

	ИФА	ПЦР	Значение P
Число лабораторных образцов	2.579	2.534	
Среднее число (%) позитивных результатов	167 (6,5)	382 (15,1)	<0,001
Частота CDI (случаи на 10.000 пациенто-дней)	4,9	10,3	<0,001

Fong et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32:932

Kaltsas et al. J Clin Microbiol 2012; 50:1303



Двухэтапный алгоритм диагностики *C. difficile*

Grobach et al. Clin Microbiol Infect 2009; 15:1053

Терапия CDI

- Прекращение проводимой АБТ (по возможности)
- Этиотропная терапия CDI:
 - метронидазол
 - ванкомицин
 - фидаксомин
 - альтернативные агенты (нитазоксонид, рифаксимин)
- Не-антимикробная терапия
 - иммунотерапия
 - биотерапия (пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты)

Рекомендации по выбору этиотропной терапии CDI

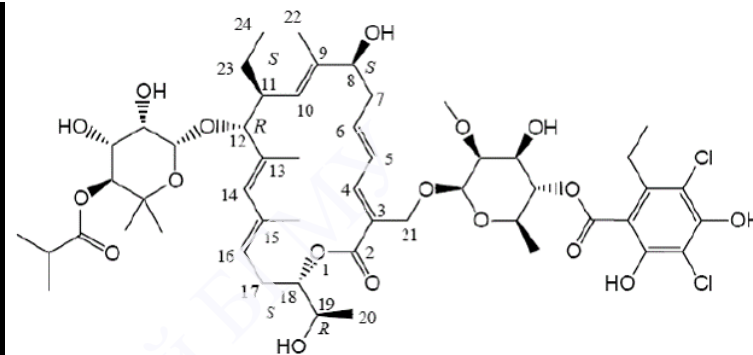
- Первый эпизод, легкий или среднетяжелый ($WBC < 15.000$, креатинин $< 1,5$ от ВГН):
 - метронидазол 500 мг 3 раза в день per os 10-14 дней
- Первый эпизод, тяжелый ($WBC > 15.000$, креатинин $\geq 1,5$ от ВГН)
 - ванкомицин 125 мг 4 раза в день per os 10-14 дней
- Первый эпизод, тяжелый, с осложнениями (гипотензия или шок, кишечная непроходимость, токсический мегаколон)
 - ванкомицин 125-500 мг 4 раза в день per os или через зонд + метронидазол 500 мг X 3 раза в день в/в $\pm$ инстилляцией ванкомицина ректально
- Первый рецидив
 - такой же режим, как и для первого эпизода
- Второй и последующий рецидивы
 - ванкомицин в различных режимах применения (пульс-терапия, постепенное снижение дозы); новые препараты

Cohen et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431

Surawicz et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:478



Фидаксомицин



- макроциклический антибиотик
- минимальная системная абсорбция при пероральном приеме
- высокие концентрации в просвете ЖКТ
- ограниченная активность против нормальной микрофлоры
- высокая активность в отношении *C.difficile*
- одобрен FDA в мае 2011 г. для лечения CDI

Фидаксомицин vs ванкомицина

- эффективность и безопасность фидаксомицина сопоставима с ванкомицином
- частота клинического выздоровления не отличалась в группах фидаксомицина и ванкомицина
- частота рецидивов через 4 недели после окончания терапии была ниже для фидаксомицина (15,4% vs 25,3%, 12,7% vs 26,9%, $p < 0,05$ в двух исследованиях)

Louie et al. N Engl J Med 2011; 364:422

Cornely et al. Lancet Infect Dis 2012; 12:281

Стоимость 10-дневного курса различных вариантов терапии CDI

Препарат	Стоимость
Фидаксомицин	3360 \$
Метронидазол	20,7 \$
Ванкомицин капсулы	1273 \$
Ванкомицин раствор	52,3 \$

Внутривенный иммуноглобулин

- Единичные сообщения и серии случаев об использовании в/в Ig как дополнительного средства терапии пациентов с тяжелой, рефрактерной или рецидивирующей CDI
- Сообщаемые результаты достаточно противоречивы (терапия применялась у разных категорий пациентов, использовались разные дозы препарата, отличалась сопутствующая терапия и т.д.)
- Ретроспективное исследование у пациентов с тяжелой CDI, которые получали и не получали в/в Ig, не выявило различий в исходах заболевания

McPherson et al. Dis Colon Rectum 2006; 49:640

Juang et al. Am J Infect Control 2007; 35:131

Wilcox et al. J Antimicrob Chemother 2004; 53:882

Murphy et al. Age Aging 2006; 35:85

Пробиотики

- Имеются лишь ограниченные доказательства пользы дополнительного использования пробиотиков для уменьшения частоты рецидивов у пациентов с рецидивирующей CDI
- Доказательства для использования *S.boulardii* с целью предотвращения рецидивов CDI слабые

McFarland et al. World J Gastroenterol 2010; 16: 2202

Surawicz et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:478

Фекальная трансплантация микробиоты

- введение донорских фекалий путем удерживающих клизм, дуоденального зонда, ректального зонда или при колоноскопии
- синонимы: трансплантация стула, бактериотерапия
- высокая частота клинического успеха процедуры по данным отдельных случаев и серии случаев (291/314 (93%) случаев)

Kassam et al. Arch Intern Med 2012; 172:191

Silverman et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:471

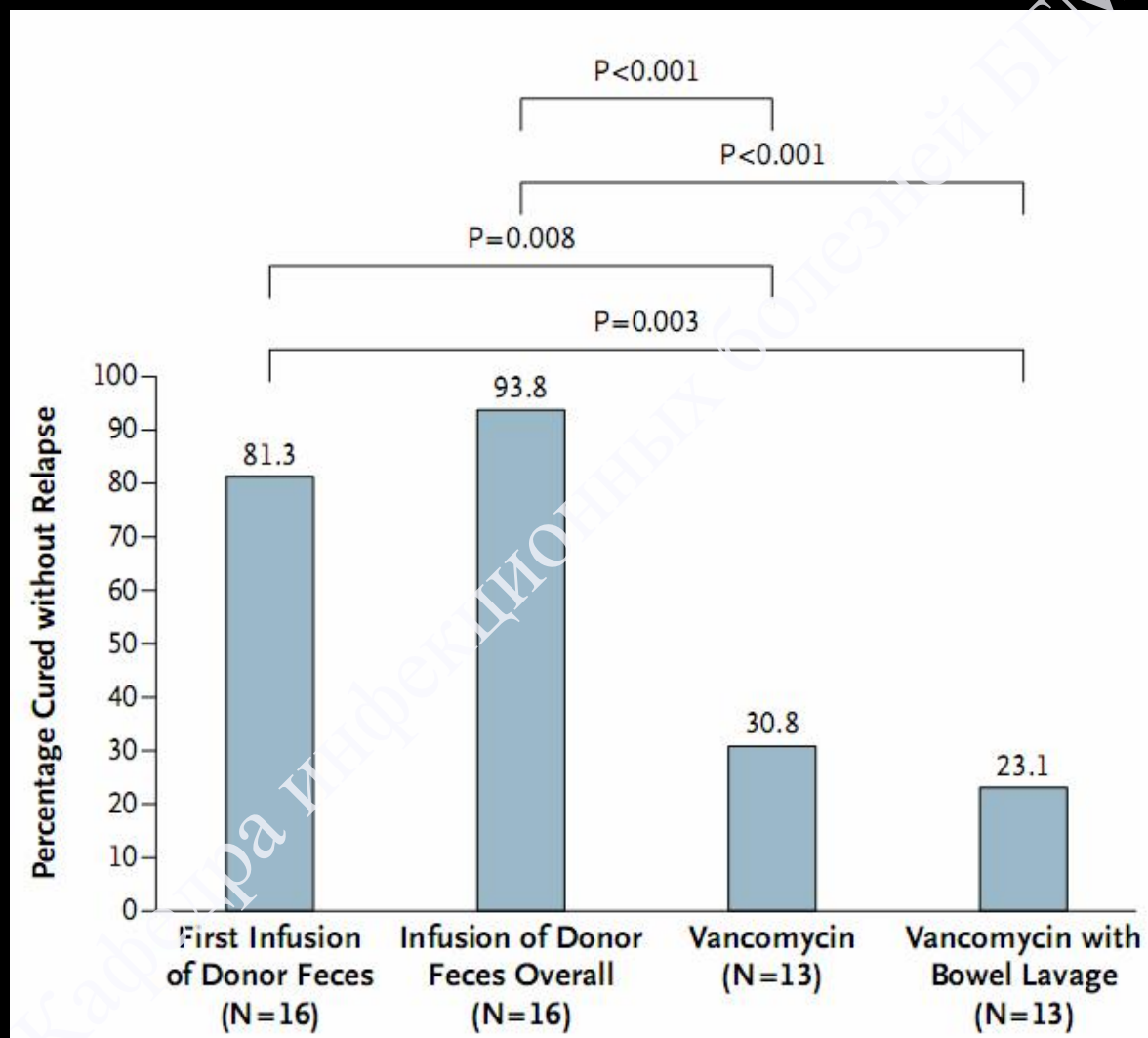
Garborg et al. Scand J Infect Dis 2010; 42:857

Hamilton et al. Am J Gastroenterol 2012; 107:761

Yoon et al. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 562

Bakken et al. Anaerobe 2009; 15:285

% выздоровления без рецидивов



van Nood et al. NEJM 2013; 368:407

Профилактика развития CDI

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Стратегии предотвращения CDI

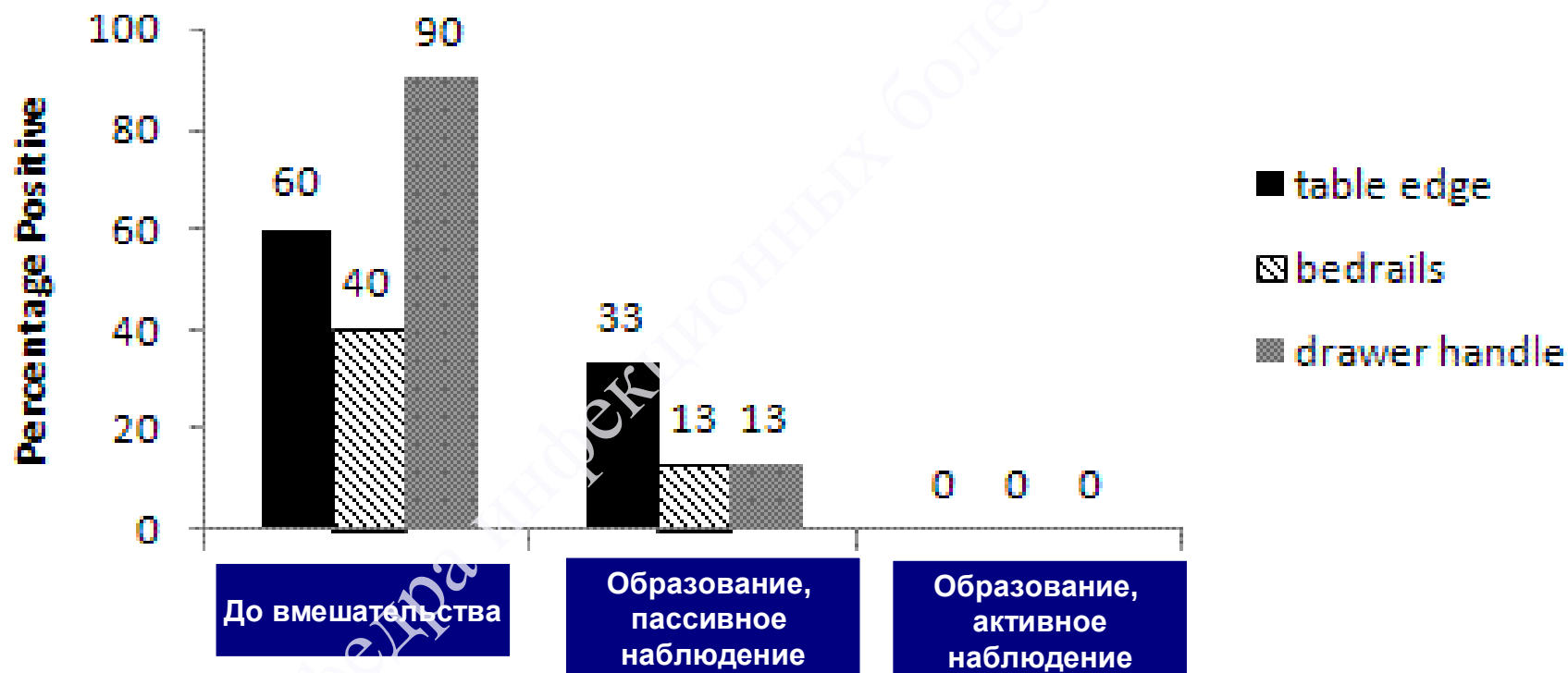
- Гигиена рук (AII)
- Использование стерильных перчаток (AI)
- Использование униформы (BIII)
- Отдельные палаты (BIII)
- Уборка окружения (с использованием спороцидных агентов) (BII)
- Разумное использование антибиотиков (AII)

Мои 5 Моментов для Гигиены Рук

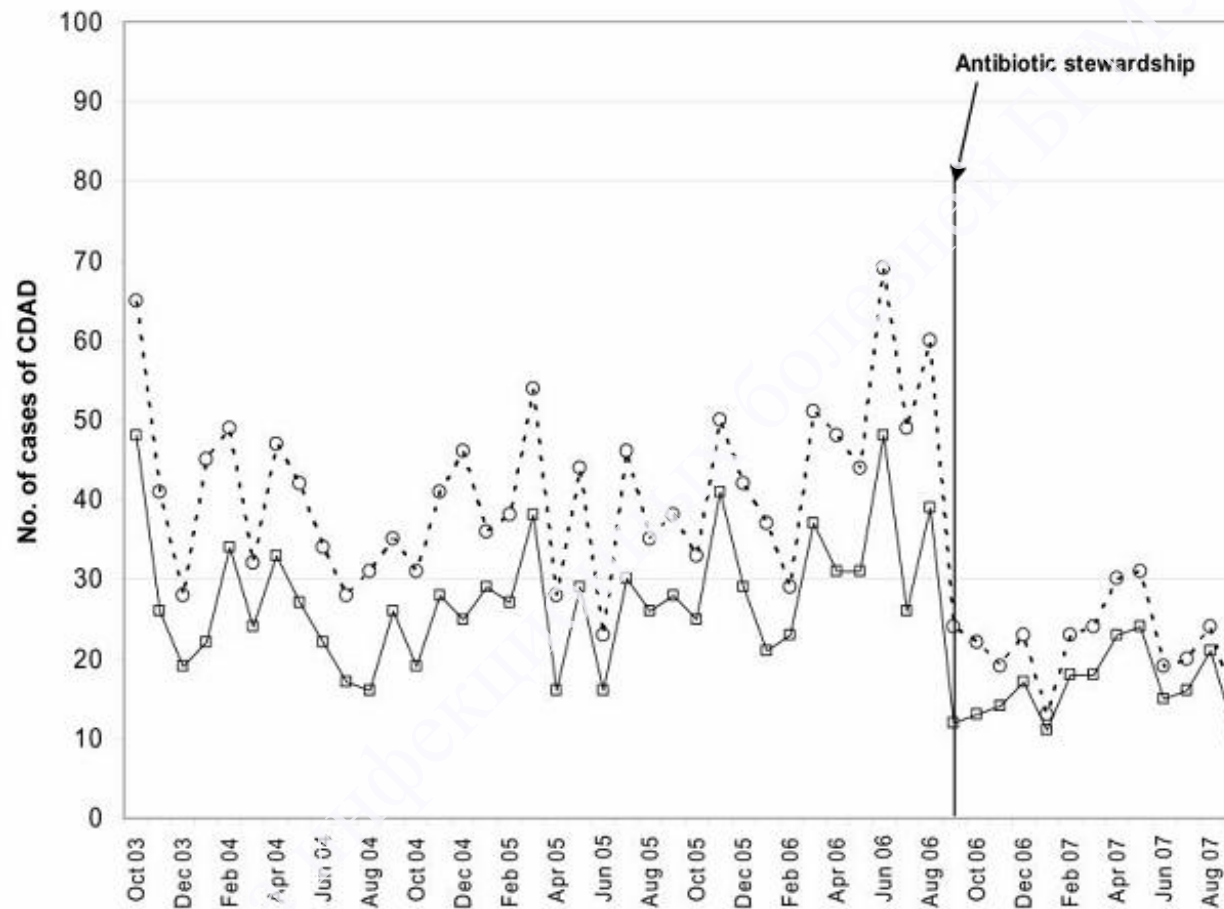


Уборка и дезинфекция окружающей среды

**Percentage of Positive Environmental Cultures
for *Clostridium difficile* after Housekeeping
Cleaning with Bleach**



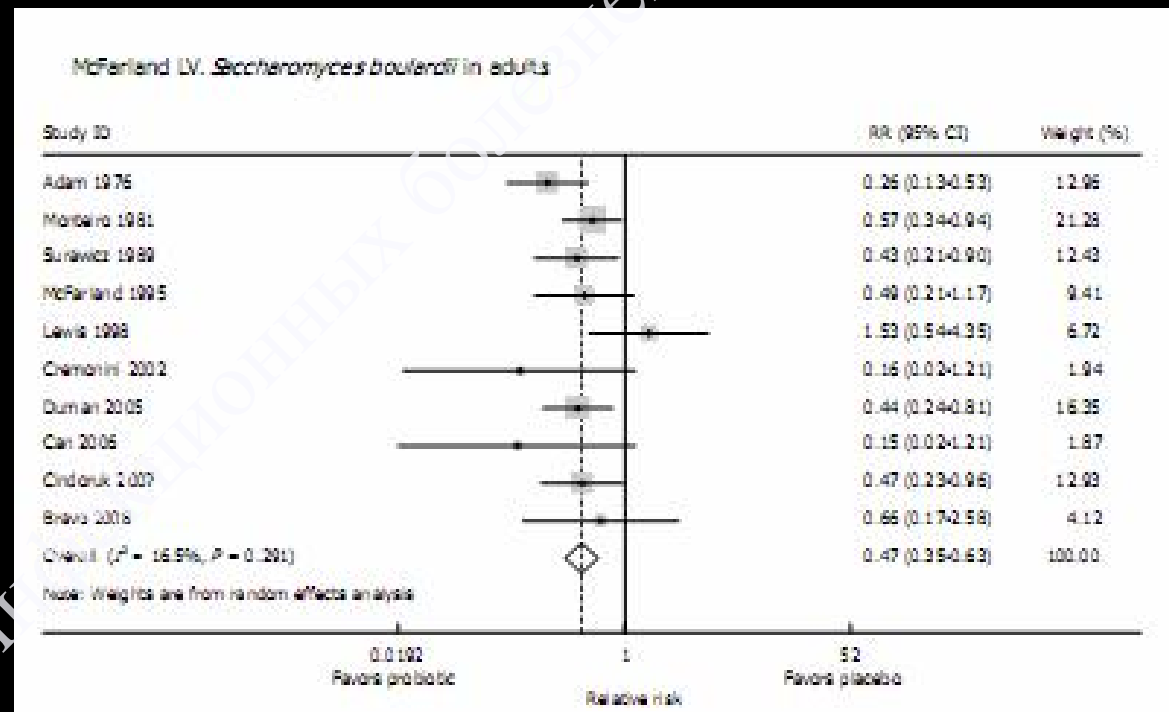
Контроль за использованием АБ



Внедрение предварительного одобрения назначения большинства парентеральных АБ ассоциировано с уменьшением частоты CDI на **42,7%**

Использование пробиотиков

- Мета-анализы подтверждают пользу пробиотиков для предотвращения ААД и CDI.
- Наиболее убедительные данные накоплены для *S.boulevardii*.



McFarland et al. World J Gastroenterol 2010; 16:2202

Johnston et al. Ann Intern Med 2012; 157:878

Выводы

- *C. difficile* – один из самых распространенных нозокомиальных патогенов
- ААД имеют широкий спектр клинических проявлений и могут являться жизнеугрожающим состоянием с высокой частотой осложнений и летальностью
- Характерно глобальное распространение успешных клонов *C. difficile*, в том числе с повышенной вирулентностью
- Сегодня мы не обладаем данными о распространенности данной инфекции в наших стационарах
- Большинство случаев ААД в Республике Беларусь ставится клинико-анамнестически и лечится эмпирически без лабораторного подтверждения

Необходимо:

1. Отработать лабораторную диагностику инфекций, вызванных *C.difficile*
2. Ввести учет случаев ААД по принципу учета других значимых инфекционных заболеваний
3. Оптимизировать программы инфекционного контроля в наших стационарах
4. Регулярно знакомить врачей всех специальностей с последними данными по этой проблеме, в особенности, intensivists, хирургов, гастроэнтерологов, инфекционистов, терапевтов, наиболее часто работающих с ААД

**Спасибо за
внимание!**

Кафедра инфекционных болезней БГМУ