

Anna M. Pietrzak

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Zaostrzenie nieswoistych chorób zapalnych jelit spowodowane infekcją *Clostridium difficile* lub wirusem cytomegalii

Clostridium difficile and CMV infection
and inflammatory bowel disease

STRESZCZENIE

W leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) kluczową rolę odgrywa jak najdłuższe utrzymanie remisji. Dlatego też intensywnie bada się czynniki mogące być przyczynami zaostrzeń choroby bądź braku odpowiedzi na właściwe leczenie. Od wielu lat w centrum zainteresowania są interakcje między infekcjami a NChZJ. Nie ma wystarczających danych na to, że NChZJ mają podłoże infekcyjne, wiadomo natomiast, że zakażenia mogą być czynnikiem wyzwalającym NChZJ oraz zaostrzają i pogarszają ich przebieg. Patogenami bakteryjnymi i wirusowymi najczęściej branyymi pod uwagę w etiologii zaostrzeń są *Clostridium difficile* i wirus cytomegalii (CMV). Badanie w kierunku zakażenia *C. difficile* obowiązuje w każdym przypadku zaostrzenia

choroby zapalnej. W kierunku zakażenia CMV, tylko jeśli występuje oporność na leczenie immunomodulujące i planowana jest jego intensyfikacja. Metodami z wyboru w diagnostyce *C. difficile* są badanie toksyn A i B w kale oraz posiewy kału. W diagnostyce CMV zaleca się badanie DNA wirusa metodą PCR we krwi i barwienia immunohistochemiczne na jego obecność w tkance. W leczeniu zakażeń *C. difficile* stosuje się metronidazol bądź wankomycynę doustnie, a w leczeniu CMV podawany dożylnie gancyklowir. W przypadku obu zakażeń nie ma wskazań do badań kontrolnych po skutecznym leczeniu. Nie stosuje się też profilaktyki wtórnej, poza zachowaniem zasad higieny.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3, 89–97

Słowa kluczowe: infekcja, nieswoiste choroby zapalne jelit, *Clostridium difficile*, CMV

ABSTRACT

The most important goal in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) is to maintain remission as long as possible. Therefore, potential causes of disease exacerbations or lack of response to an adequate treatment are being strongly investigated. There is no evidence that IBD is an infectious disease; however, there is

no doubt that infectious agents may trigger IBD and exacerbate its course. Pathogens that are most commonly involved in IBD exacerbation are *Clostridium difficile* and cytomegalovirus (CMV). Testing for *C. difficile* with a test for both toxin A and B is recommended in every case of IBD exacerbation. CMV colitis should be excluded, preferably by PCR or tissue immunohistochemistry, in patients refractory to immunomodulatory treatment before treatment intensification.

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Pietrzak
Klinika Gastroenterologii
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: (22) 546 23 28
faks: (22) 546 30 35
e-mail: anpietrzak@gmail.com

Oral metronidazole or oral vancomycin are equally effective in the treatment of mild to moderate *C. difficile* infection. For severe disease oral vancomycin is superior and therefore preferable. Intravenous gancyclovir is the therapy of choice for CMV infections. There is no need for testing for the presence of pathogens after

a successful treatment. Chemoprophylaxis is not indicated.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3, 89–97

Key words: infection, inflammatory bowel disease, *Clostridium difficile*, CMV

WSTĘP

Od czasu, gdy pierwszy raz opisano nie-swoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) podkreśla się wpływ czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania i przebieg choroby. W szczególności dyskutuje się o wpływie czynników zakaźnych. Jest on złożony i wielopoziomowy. Zakażenia mogą być czynnikiem wyzwalającym pierwszy rzut choroby (u osób predysponowanych do rozwoju NChZJ); mogą też przyczyniać się do jej kolejnych zaostrzeń [1–3]. Z drugiej strony, sama choroba zapalna usposabia do infekcji, a leki stosowane w jej leczeniu dodatkowo zwiększają ryzyko ich wystąpienia [4]. Dlatego też odpowiedź na pytanie, czy zaostrzenie choroby jest wywołane czy powikłane zakażeniem, jest trudna, a niejednokrotnie niemożliwa. W poszukiwaniu infekcyjnych przyczyn rzutu NChZJ należy kierować się częstością występowania danego zakażenia oraz tym, czy jego potwierdzenie ma wpływ na leczenie.

Zakażenie *Clostridium difficile* jest najczęstszą przyczyną zakaźną biegunki związanej z opieką zdrowotną. W ostatnich latach rośnie także liczba i ciężkość zakażeń pozaszpitalnych tą bakterią [5]. Wśród infekcji wirusowych powodujących objawy jelitowe dobrze poznaną i uważaną za częstą jest zakażenie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) [6]. Dlatego też, oba te zakażenia brane są pod uwagę w etiologii zaostrzenia NChZJ. Z punktu widzenia klinicysty istotne są odpowiedzi na pytania, kiedy i jak badać zakażenia, kiedy i w jaki sposób je leczyć oraz jakie są zalecenia po leczeniu.

ZAKAŻENIE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* U PACJENTÓW Z ZAOSTRZENIEM NIESWOISTYCH CHOROÓB ZAPALNYCH JELIT

C. difficile jest Gram dodatnią beztlenową laseczką, która produkuje toksyny, wytwarza przetrwalniki i jest przenoszona drogą fekal-

no-oralną. Spektrum zakażeń rozciąga się od nosicielstwa, które nie wymaga dodatkowego postępowania, poprzez biegunkę o różnym nasileniu, często samoograniczającą aż do ciężkiego zapalenia okrężnicy z ogólnymi objawami toksemii, które mimo odpowiedniego leczenia może prowadzić do zgonu [7]. Głównym rezerwuarem bakterii są osoby zakażone i urządzenia sanitarne, na których przetrwalniki mogą pozostawać miesiącami. Szacuje się, że w ogólnej populacji jest około 2–3% nosicieli, a wśród chorych hospitalizowanych nosicielstwo stwierdza się nawet u 50% [5]. Wśród pacjentów z NChZJ nosicielstwo jest częstsze niż w populacji ogólnej. Stwierdza się je nawet u 9% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i u 7% chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) [8].

KIEDY BADAĆ W KIERUNKU ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*?

Według zaleceń towarzystw europejskich (*European Crohn's Colitis Organisation* [ECCO], Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) badanie w kierunku obecności *C. difficile* powinno się wykonać u wszystkich pacjentów z zaostrzeniem NChZJ, a bezwzględnie, jeśli dotyczy ona jelita grubego [9]. Wynika to nie tylko z faktu, że NChZJ jest niezależnym czynnikiem ryzyka infekcji *C. difficile*, ale również z tego, że samo zakażenie zwiększa ryzyko hospitalizacji i jej długość, a także ryzyko zgonu [10]. Nie należy natomiast badać obecności *C. difficile* wśród pacjentów zgłaszających się na planowe badania kontrolne, przed lub po podróżach zagranicznych, u kobiet planujących ciążę i w innych przypadkach codziennej praktyki ambulatoryjnej, ponieważ nie każde zakażenie jest równoznaczne z chorobą.

Odsetek pacjentów, u których stwierdza się zakażenie *C. difficile* mogące być przyczyną zaostrzenia, według różnych badań wynosi od zera do ponad trzydziestu procent (tab. 1) [11].

Tabela 1. Badania częstości zakażenia *Clostridium difficile* wykrywanego za pomocą oznaczania toksyn w kale u osób z zaostrzeniem nieswoistych chorób zapalnych jelit [11]

Pierwszy autor, rok	Rodzaj badania	Choroba/liczba badanych	Częstość zakażenia <i>C. difficile</i> (%)	
Gryboski, 1991	Prospektywne	WZJG	28	18
		ChLC	37	14
Brown, 1992	Prospektywne	WZJG	94	0
Weber, 1992	Prospektywne	WZJG	15	7
		ChLC	49	8
Markowitz, 2001	Retrospektywne	WZJG	85	29
		ChLC	179	
Meyer, 2004	Retrospektywne	WZJG	20	15
		ChLC	14	36
Myolaki, 2004	Retrospektywne	WZJG	146	6
		ChLC	65	
Gursoy, 2007	Prospektywne	WZJG	16	0
		ChLC	2	0
Navarro-Llawet, 2009	Prospektywne	WZJG	49	2
		ChLC	47	0

WZJG — wrzodzące zapalenie jelita grubego; ChLC — choroba Leśniowskiego-Crohna

Najczęściej cytowane badania Meyera i Mylonaki podają wartość 6–15% (dane te dotyczą głównie WZJG) [12, 13]. Wcześniejsze doniesienia sugerujące, że zaostrzenia związane z *C. difficile* częściej dotyczą osób z WZJG niż z ChLC, nie zostały potwierdzone przez przegląd systematyczny piśmiennictwa opublikowany przez Goodhanda i wsp. w 2011 roku.

METODY WYKRYWANIA ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Metody wykrywania zakażenia *C. difficile* zebrane są w tabeli 2. Są to przede wszystkim badania stolca w kierunku obecności toksyn metodami immunoenzymatycznymi, których czułość i swoistość wahają się odpowiednio w granicach 63–94% i 75–100% lub cytotoksycznymi, z czułością 67–100% i swoistością 90–100%, a także techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Wykrywanie bakterii możliwe jest także w posiewach stolca na specjalnie przygotowane podłoża bądź za pomocą oznaczania dehydrogenazy glutaminianowej [6, 14]. Zdarza się, że podejrzenie zakażenia *C. difficile* zostaje wysunięte na podstawie typowego obrazu endoskopowe-

go rzekomobłoniastego zapalenia jelita u osoby badanej z powodu zaostrzenia choroby zapalnej. Nie jest to jednak metoda z wyboru, a w przypadkach o ciężkim przebiegu wręcz niewskazana, mogąca prowadzić do groźnych powikłań. Badanie PCR jest badaniem dobrym, ale mało dostępnym, zaś posiewy stolca i testy cytotoksyczne są czasochłonne. Z tego powodu, według wytycznych ECCO, do badania zakażenia *C. difficile* wystarczy test immunoenzymatyczny pod warunkiem, że wykrywa on obie toksyny (A i B), gdyż do 3% szczepów chorobotwórczych nie produkuje toksyny A [9]. W celu zwiększenia czułości można powtórzyć oznaczenie w kolejnych 2–3 próbkach stolca. Większa liczba oznaczeń nie jest potrzebna.

LECZENIE ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Należy leczyć każdego chorego z infekcją *C. difficile* stwierdzoną w trakcie, a więc mogącą odpowiadać za zaostrzenie NChZJ [5, 9]. Zasady leczenia są podobne jak u osób bez NChZJ. Pierwszym krokiem jest odstawienie antybiotyków, jeśli są stosowane. Wśród osób bez NChZJ skutkuje to poprawą w 25% przypadków. Nie ma na ten temat odrębnych danych dla NChZJ.

Tabela 2. Metody wykrywania *Clostridium difficile* [9]

Metoda	Czułość (%)	Swoistość (%)	Uwagi
Toksyny w kale: — test immunoenzymatyczny	63–94	75–100	Badanie z wyboru Czasochłonne
— test cytotoksyczny	67–100	90–100	
PCR	87–96	96–100	Mała dostępność
Posiewy kału (CCFA)	90–100	84–100	Czasochłonne, skomplikowane
Wykrywanie dehydrogenazy glutaminianowej	85–95	89–99	Wykrywa nie tylko szczyepy toksynotwórcze
Endoskopia	< 50		Możliwość powikłań

PCR — łańcuchowa reakcja polimerazy; CCFA — podłoże selektywne dla hodowli *C. difficile* zawierające cyklokserynę, cefoksytynę, fruktozę i agar

Tabela 3. Kryteria ciężkiej postaci zakażenia *Clostridium difficile* [5, 15].

	Według Cohen i wsp.*	Według Zar i wsp.**
Ciężka	Leukocytoza $\geq 15000/\text{mm}^3$ lub/i Kreatynina $\geq 1,5$ x poziomu sprzed zachorowania	Spełnione przynajmniej 2 z: — wiek ≥ 60 lat — temperatura $\geq 38,3^\circ\text{C}$ — albuminy $\leq 2,5$ g% — leukocytoza $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ lub/i — błony rzekome w endoskopii lub/i — leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej
Piorunująca	Leukocytoza $> 50\ 000/\text{mm}^3$	—
Ciężka powikłana	Niedrożność lub perforacja lub wstrząs	—

*Kryteria według wytycznych *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) i *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)

**Kryteria przyjęte w pracy, w której wykazano wyższą skuteczność wankomycyny nad metronidazolem w leczeniu ciężkiej postaci zakażenia *C. difficile*

O wyborze leku przeciwbakteryjnego decyduje postać (ciężkość) infekcji (ryc. 1). Jeśli nie są spełnione kryteria ciężkiego zakażenia podane w tabeli 3, to w leczeniu pierwszego rzutu stosuje się metronidazol 3 razy po 500 mg doustnie przez 10–14 dni. Jeśli zaś zakażenie ma postać ciężką, to leczeniem z wyboru jest wankomycyna w dawce 4 razy po 125 mg doustnie, także przez 10–14 dni. Wankomycynę stosuje się również w przypadku nietolerancji bądź braku odpowiedzi na metronidazol. Ponieważ wankomycyna podawana doustnie słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, może być zalecana dzieciom do 10. roku życia i kobietom w ciąży. Jeśli zakażenie ma przebieg piorunujący, to poza wan-

komycyną podawaną dojelitowo (w 100 ml soli fizjologicznej, w dawkach od 4×125 do 4×500 mg przez sondę lub doodbytniczo, we wlewkach) podaje się metronidazol dożylnie (3×500 mg) i należy rozważyć kolektomię [5]. Podawanie wankomycyny dożylnie nie jest wskazane, gdyż lek podany tą drogą nie osiąga odpowiedniego stężenia w zmienionym zapalnie jelicie.

Najnowsze badania, w tym prezentowane na tegorocznym zjeździe *Digestive Diseases Week* w Stanach Zjednoczonych, wskazują na cięższy przebieg infekcji *C. difficile* u pacjentów z WZJG i uzasadniają użycie wankomycyny, jako leku z wyboru u wszystkich pacjentów w tej grupie [16].

Odrębne zagadnienie to modyfikacja leczenia choroby podstawowej, gdy jej zaostrzenie związane jest z zakażeniem *C. difficile*. Z reguły nie zaleca się w tej sytuacji zwiększania leczenia immunomodulującego. Są jednak badania, w których z dobrym efektem podawano steroidy dożylnie i nie ma do tego przeciwwskazań pod warunkiem jednoczesnego leczenia przeciwbakteryjnego [9].

POSTĘPOWANIE PO LECZENIU

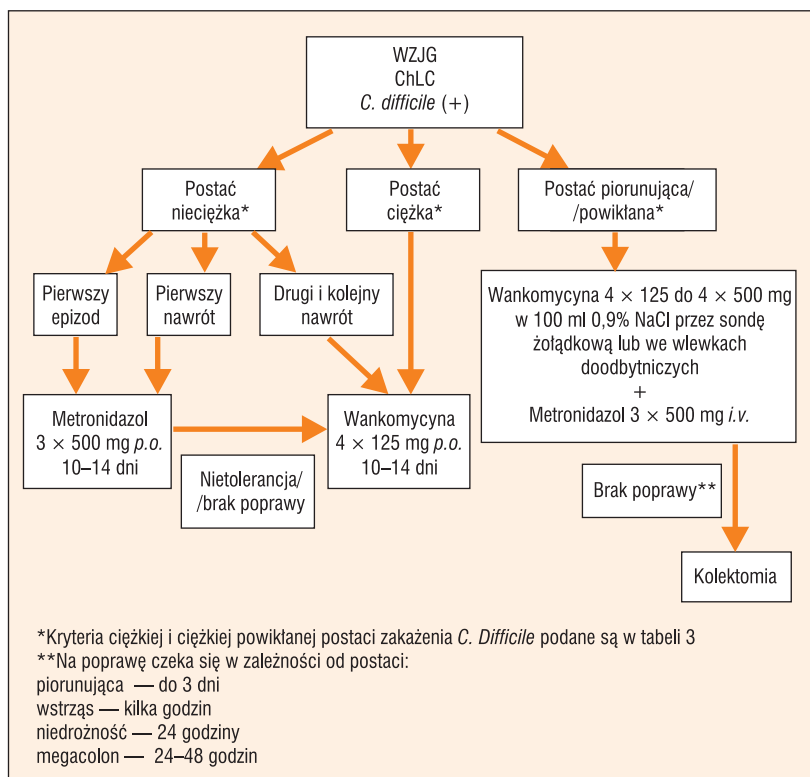
Nie ma wskazań do kontrolnych badań kału po leczeniu, wystarczy stwierdzenie poprawy klinicznej. Chemioprophylaktyka, czy profilaktyczne podawanie probiotyków nie są zalecane. Bardzo ważne jest natomiast przestrzeganie zasad higieny w codziennym życiu.

LECZENIE NAWROTU ZAKAŻENIA

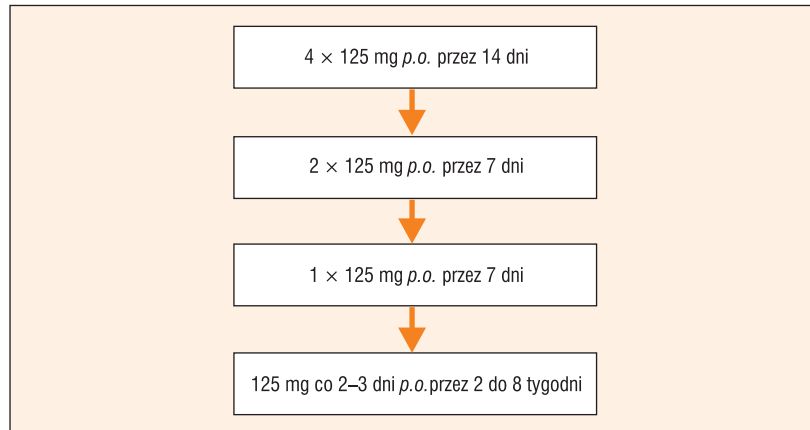
Dane dotyczące częstości nawrotów zakażenia u chorych na NChZJ są rozbieżne, według niektórych badań zdarzają się one rzadziej, według innych zaś częściej niż u chorych bez NChZJ. Proponowanym sposobem leczenia nawrotowej infekcji *C. difficile* jest wydłużona terapia wankomycyną w stopniowo zmniejszanej dawce (ryc. 2), nie ma natomiast wytycznych, czy taką terapię należy stosować już przy pierwszym, czy dopiero przy kolejnym nawrocie zakażenia. Jeśli zakażenie ma charakter nawrotowy, należy także rozważyć odstawienie leczenia immunomodulującego, ale jest to zawsze podejście indywidualne i każdorazowo należy oszacować bilans korzyści i ryzyka [9, 17]. Dane dotyczące innych metod leczenia nawrotowego zakażenia *C. difficile* u pacjentów z NChZJ są dopiero badane.

ZAKAŻENIE CMV U PACJENTÓW Z NCHZJ

U pacjentów z NChZJ jednym z najczęstszych zakażeń wirusowych jest zakażenie wirusem cytomegalii [1]. Jest to wywołujący efekt cytopatyczny dwuniciowy wirus DNA należący do rodziny *herpesviridae* przenoszony przez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną oraz wertykalnie (stanowiąc poważne zagrożenie dla płodu). Ma zdolność do przetrwania w organizmie wewnątrz komórek (zakażenie latentne) i reaktywacji w odpowiednich warunkach. Zakażenie pierwotne najczęściej jest bezobjawowe lub przypomina grypę bądź mononukleozę. Może dojść do zajęcia każdego narządu, jednak u osób immunokompetent-



Rycina 1. Zasady leczenia zakażenia *Clostridium difficile* w zależności od ciężkości przebiegu zakażenia [5]



Rycina 2. Leczenie nawrotowej postaci zakażenia *Clostridium difficile* — terapia wankomycyną [5]

nych ciężkie zapalenie płuc, wątroby czy ośrodkowego układu nerwowego zdarza się rzadko. U osób z obniżoną odpornością zakażenie *de novo* lub reaktywacja stanowią poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny, a pełnoobjawowa choroba CMV może prowadzić do zgonu, mimo leczenia [18, 19]. Zakażenie jest rozpowszechnione na całym świecie; szacuje się, że w niektórych rejonach świata zakażonych jest nawet 80–100% osób dorosłych [9]. Nie ma dokładnych danych dla populacji polskiej; z badań nad kobietami w ciąży

Tabela 4. Badania dotyczące częstości występowania zakażenia wirusem cytomegalii w zaostrzeniach nieswoistych chorób zapalnych jelit (przebieg ciężki lub oporny na leczenie) [20]

Pierwszy autor, rok	Rodzaj badania	Choroba/ /liczba badanych	Badanie krwi (PCR) (%)	Badanie tkanki (%)			
				H-E	IHC	PCR	
Cottone, 2001	Retrospektywne	WZJG	19	31	31	31	–
		ChLC	3	66	66	66	–
Kishore, 2004	Prospektywne	WZJG i ChLC	63	–	2	–	13
Kambham, 2004	Retrospektywne	WZJG	40	–	5	25	–
Criscuoli, 2004	Prospektywne	WZJG i ChLC	42	21	17	–	–
Lavagna, 2006	Retrospektywne	WZJG	24	–	4	4	13
Minami, 2007	Prospektywne	WZJG	23	78	17	–	–
Matsuoka, 2007	Prospektywne	WZJG	69	33	0	–	–
Mariguela, 2008	Prospektywne	WZJG	35	67	–	57	52
D'Ovido, 2008	Prospektywne	WZJG	5	–	0	0	20
		ChLC	10	–	0	0	20
Domenech, 2008	Prospektywne	WZJG	19	–	26	32	42
Macher, 2009	Prospektywne	WZJG i ChLC	72	–	22	13	

H-E — barwienie hematoksyliną-eozyną; IHC — barwienie immunohistochemiczne; PCR — łańcuchowa reakcja polimerazy; WZJG — wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ChLC — choroba Leśniewskiego-Crona

ży wynika jednak, że zakażenie to i u nas jest powszechne.

KIEDY BADAĆ W KIERUNKU ZAKAŻENIA CMV?

Według zaleceń ECCO, badanie w kierunku obecności zakażenia CMV należy wykonać jedynie: 1) w przypadkach NChZJ opornych na leczenie immunomodulujące, szczególnie jeśli zajęte jest jelito grube, 2) przed zwiększeniem dawki leczenia immunomodulującego, 3) w przypadku ciężkiego steroido-opornego rzutu zapalenia okrężnicy przed intensyfikacją leczenia lub decyzją o kolektomii. [9]. We wszystkich tych przypadkach potwierdzenie zakażenia i jego leczenie może mieć wpływ na przebieg choroby podstawowej. Nie ma natomiast wskazań do oznaczania CMV w innych sytuacjach, gdyż nie każde zakażenie jest równoznaczne z chorobą objawową, a związek przyczynowo-skutkowy między wykryciem CMV, który jak wspomniano jest bardzo rozpowszechniony w populacji, a objawami jelitowymi jest trudny do udowodnienia.

W tabeli 4 przedstawiono badania częstości występowania zakażenia CMV u pacjentów z zaostrzeniem NChZJ [20]. Duże rozbieżności między poszczególnymi badaniami wynikają z różnic w użytych metodach diagnostycznych i w doborze badanych grup. Nawet jeśli weźmiemy pod uwagę tylko typowe metody oznaczania (takie jak obecność przeciwciał w klasach G lub M, badanie antygenów wirusa czy jego materiału genetycznego), to stwierdzana częstość zakażenia waha się w granicach od zera do kilkudziesięciu procent. Dla przykładu, w badaniu Matsuoki i wsp. opublikowanym w 2007 roku, u chorych z obecnością IgG anty-CMV reaktywację latentnego zakażenia (czyli wykrycie antygenów lub materiału genetycznego wirusa we krwi) stwierdzono u 52 % pacjentów z umiarkowanym bądź ciężkim rzutem WZJG, nie stwierdzając jednocześnie obecności wirusa w błonie śluzowej jelita. W większości przypadków, w trakcie obserwacji doszło do eliminacji wirusa z krwi, mimo braku leczenia. Wniosek z badania był taki, że reaktywacja zakażenia CMV wśród pacjentów z aktywną chorobą zapalną jest dość częsta,

Tabela 5. Metody wykrywania zakażenia wirusem cytomegalii [9]

	Metoda	Czułość (%)	Specyficzność (%)	Charakterystyka
Serologia	CMV IgG	98–100	96–99	Rozpowszechnienie latentnego zakażenia ogranicza użyteczność
	CMV IgM	100	99	Negatywizacja dopiero po 3–12 mies. od zakażenia
DNA	PCR krew	65–100	40–100	Badanie z wyboru zalecane przez ECCO
	PCR tkanka	?	?	Brak korelacji wyników z badaniem mikroskopowym
Antygeny	pp 65	60–100	83–100	Brak korelacji wyników z zakażeniem jelitowym
Histologia	H-E	10–87	92–100	Wynik nieswoisty, jedynie sugerujący zakażenie
	Immunohistochemia	78–93	92–100	Badanie z wyboru zalecane przez ECCO
Hodowla	Konwencjonalna	45–78	89–100	Czasochłonna, wyniki jakościowe
	<i>Shell-vial</i>	68–100	89–100	Czasochłonna, wyniki jakościowe

CMV — wirus cytomegalii; PCR — łańcuchowa reakcja polimerazy; H-E — barwienie hematoksyliną-eozyną; *Shell-vial* — przyspieszony tryb hodowli wirusa

jednak wygasa samoistnie. Natomiast Dome-
nech i wsp. w pracy opublikowanej w 2008
roku wykazali obecność wirusa cytomegalii
w błonie śluzowej jelita jedynie wśród chorych
z aktywnym, steroidoopornym WZJG, nie
stwierdzając go u osób z grupy kontrolnej ani
wśród chorych z nieaktywnym bądź reagują-
cym na leczenie NChZJ, co według autorów
wskazuje na infekcję jako przyczynę ciężkiego
rzutu [21, 22].

METODY BADANIA ZAKAŻENIA CMV

Istnieje wiele dostępnych metod badania
zakażenia CMV. Materiałem do badania mogą
być krew, tkanki, mocz lub kał (tab. 5). Po-
szczególne metody znacząco różnią się kosz-
tem. W wielu ośrodkach wykonuje się badania
najtańsze, czyli oznaczenia przeciwciał. Nale-
ży jednak pamiętać, że ze względu na bardzo
duże rozpowszechnienie latentnego zakażenia
CMV (w zależności od regionu ma je do 100%
dorosłych), wartość oznaczenia w klasie IgG
jest ograniczona, zaś uznawane za wykładnik
świeżego zakażenia IgM ulegają normalizacji
dopiero po kilku, kilkunastu miesiącach.
Z tego względu według wytycznych europejskich,
do wykrywania zakażenia CMV mającego po-
tencjalne znaczenie jako czynnik sprawczy
zaostżenia, zaleca się oznaczanie materiału

genetycznego wirusa we krwi i/lub badanie
immunohistochemiczne w tkance [9].

LECZENIE ZAKAŻENIA CMV

Wyniki przedstawionych w tabeli 4 badań
wskazują na to, że reaktywacja latentnego zaka-
żenia (czyli pojawienie się we krwi wirusa)
u pacjentów leczonych immunosupresyjnie jest
dość powszechna, jednak najczęściej bezobja-
wowa lub skąpoobjawowa [23]. W takim przy-
padku, według zaleceń ECCO, nie ma wskazań
do leczenia przeciwwirusowego, nie należy rów-
nież odstawiać leczenia immunosupresyjnego.
Infekcje te bowiem mają tendencję do samo-
ograniczania i w znakomitej większości przy-
padków nie wpływają na przebieg choroby
[21–25]. Leczenie przeciwwirusowe należy rozpo-
cząć, jeśli zapalenie jelita jest ciężkie, wówczas
także trzeba rozważyć ostawienie leczenia im-
munosupresyjnego. Natomiast, jeśli stwierdza
się objawy ciężkiej choroby systemowej, poza
włączeniem leczenia przeciwwirusowego należy
odstawić leczenie immunosupresyjne. Takie po-
stępowanie poprawia rokowanie [9, 20]. Nale-
ży zwrócić uwagę, że w cytowanych wytycznych
nie ma mowy o liczbie kopii wirusa, ani nasile-
niu zmian związanych z infekcją w badaniu hi-
stopatologicznym, będących wskazaniem do
rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.

Tabela 6. Skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z zakażeniem wirusem cytomegalii rozpoznanym w trakcie ciężkiego rzutu nieswoistej choroby zapalnej jelit [20]

Pierwszy autor, rok	Immunosupresja	Odpowiedź wśród leczonych przeciwwirusowo (liczba pacjentów)
Cottone, 2001	Nie	5/6
Domenech, 2008	Tak	3/4
Papadakis, 2001	Nie	3/5
Yoshino, 2007	Tak	10/12

W Polsce jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia zakażenia CMV jest gancyklowir w iniekcjach dożylnych, który podaje się w dawce 2 razy 5 mg/kg mc./dobę przez 2–3 tygodnie. Można, choć dane dotyczące NChZJ nie są pewne, rozważyć po kilku dniach zmianę na leczenie doustne walgancyklowirem (dostępnym w Polsce, ale niezarejestrowanym w leczeniu zakażenia CMV u osób z NChZJ). Leczenie gancyklowirem jest obciążone istotnymi i często występującymi działaniami niepożądanymi. Najczęstszym jest neutropenia, która jednocześnie stanowi przeciwwskazanie do podawania leku. Należy również pamiętać, że leku tego nie stosuje się w ciąży (kategoria C według FDA). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie bądź wystąpienia działań niepożądanych po gancyklowirze lekiem drugiego wyboru jest niezarejestrowany w Polsce foskarnet [9].

W tabeli 6 znajdują się dane z publikacji dotyczących skuteczności leczenia zakażenia CMV u pacjentów z NChZJ. Badania były prowadzone na małych grupach pacjentów i miały różną konstrukcję, ale uzyskane wyniki są zachęcające. Warto jednak zwrócić uwagę, że wszyscy chorzy otrzymywali również intensywne (ratunkowe) leczenie immunomodulujące [20].

DALSZE POSTĘPOWANIE

U osób z NChZJ, które przebyły zakażenie CMV nie ma wskazań do badań wykrywających obecność wirusa przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego, ani profilaktyki reaktywacji zakażenia [9].

PODSUMOWANIE

Zakażenia mogą być przyczyną zaostrzeń bądź oporności na leczenie NChZJ. Do najczęstszych patogenów jelitowych należą *C. difficile* i CMV i to te infekcje powinno się przede wszystkim brać pod uwagę jako przyczynę rzutu. Zakażenie *C. difficile* należy badać u wszystkich chorych z zaostreniem, zaś CMV jedynie gdy choroba ma oporny na leczenie lub bardzo ciężki przebieg. Dla wykrycia *C. difficile* wykonuje się oznaczenie toksyn A i B w kale. Stwierdzenie zakażenia tą metodą wystarcza do rozpoczęcia leczenia przeciwbakteryjnego. Natomiast rozpoznanie infekcji jelitowej CMV opiera się na stwierdzeniu DNA wirusa we krwi metodą PCR i/lub barwieniach immunohistochemicznych w błonie śluzowej jelita. Ta druga metoda powinna być metodą z wyboru, jednak jest ona kosztowna i mało dostępna, dlatego też, do rozpoczęcia leczenia wystarczy wykrycie DNA wirusa we krwi. Nie ma podstaw do rozpoczęcia leczenia, jeśli stwierdzi się przeciwciała (także w klasie M), czy antygeny wirusa, gdyż nie dowiedziono, że ma to wpływ na dalsze rokowanie. W leczeniu *C. difficile*, w zależności od ciężkości infekcji, stosuje się metronidazol lub wankomycynę, choć najnowsze dane sugerują, że u pacjentów z NChZJ, a szczególnie z WZJG, lekiem z wyboru powinna być wankomycyna. Gancyklowir jest jedynym lekiem dostępnym w Polsce do leczenia CMV. Nie ma wskazań do badań kontrolnych po zakończonej terapii obu omawianych zakażeń.

1. Zali M.R. The role of infections in refractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* 2010; 3: 147–148.
2. Gradel K.O., Nielsen H.L., Schonheyder H.C. i wsp. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after *Salmonella* or *Campylobacter* gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009; 137: 495–501.
3. Hansen R., Thomson J.M., El-Omar E., Hold G.L. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 266–276.
4. Toruner M., Loftus E.V. Jr, Harmsen W.S. i wsp. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–936.
5. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. i wsp. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and Infectious Diseases Society of America (ISDA). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010; 31: 431–455.
6. Onyeagocha Ch., Hossain M.S., Kumar A. i wsp. Latent cytomegalovirus infection exacerbates experimental colitis. *Am. J. Pathol.* 2009; 175: 2034–2042.
7. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. i wsp. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Eng. J. Med.* 2005; 353: 2442–2449.
8. Clayton E.M., Rea M.C., Shanahan F. i wsp. The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1162–1169.
9. Rahier J.F., Ben-Horin S., Chowers Y. i wsp. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 2009; 3: 47–91.
10. Ananthakrishnan A.N., McGinley E.L., Binion D.G. Excess hospitalization burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 205–210.
11. Goodhand J.R., Alazawi W., Rampton D.S. Systematic review: *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 428–441.
12. Meyer A.M., Ramzan N.N., Loftus E.V. Jr i wsp. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38: 772–775.
13. Mylonaki M., Langmead L., Pantos A. i wsp. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 775–778.
14. Navaneethan U., Venkatesh P.G.K., Shen B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 4892–4904.
15. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M.L.S.T., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 302–307.
16. Horton A.H., Dezfoli S., Berel D. i wsp. Patients with ulcerative colitis hospitalized with *Clostridium difficile* infection (CDI) should be treated with vancomycin regardless of CDI severity. *Gastroenterology* 2012; 142: S–123.
17. Issa M., Ananthakrishnan N., Binion D.G. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14: 1432–1442.
18. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of Cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1094–1097.
19. Fishman J.A., Emery V., Freeman R. i wsp. Cytomegalovirus in transplantation — challenging the status quo. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 149–158.
20. Lawlor G., Moss A.C. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16: 1620–1627.
21. Domenech E., Vega R., Ojanguren I. i wsp. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14: 1373–1379.
22. Matsuoka K., Iwao Y., Mori T. i wsp. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 331–337.
23. Dimitroulia E., Spanakis N., Konstantinidou A.E. i wsp. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 879–884.
24. Kim J.J., Simpson N., Klipfel N. i wsp. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 1059–1065.
25. Kandiel A., Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2857–2865.