

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-091.5

Е.И. Белинская

СЛУЧАИ ТЯЖЕЛОГО *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОГО ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО С СИМПТОМАМИ ПЕРИТОНИТА

ОГУАЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

В последнее время отмечается увеличение случаев инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, с развитием тяжелого псевдомембранозного колита с высокой летальностью и большим процентом рецидивов. Псевдомембранозный колит должен быть заподозрен у всех больных, получающих антибиотики при развитии диареи, острых болей в животе, лейкоцитоза, гипопропротеинемии. Данной категории пациентов показано проведение лабораторных исследований для выявления токсинов *Clostridium difficile*.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, инфекция *Clostridium difficile*, перитонит

CASES OF SEVERE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* COLITIS PROCEEDING WITH SYMPTOMS OF PERITONITIS

E.I. Belinskaya

Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1, Irkutsk, Russia
Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Recently there was an increase of *Clostridium difficile* infection cases with the development of severe pseudomembranous colitis with high mortality and high percentage of backsets. Major reason for this growing problem is the emergence of newer, more virulent and more antibiotic-resistant strains including PCR ribotype 027. The major risk factors for pseudomembranous colitis are hospitalizing, antibiotics exposure, chemotherapy, use of proton-pumps inhibitors, older age, concomitant diseases. The appearance of diarrhea, acute abdominal pain, leukocytosis, hypoproteinemias after antibiotic therapy should be considered as a basis for targeted diagnostics of pseudomembranous colitis with the use of laboratory tests. Fulminant pseudomembranous colitis occurs in 5 % of patient with *Clostridium difficile* infection. This patients often have severe abdominal pain and can have signs of peritonitis and a markedly increased white blood cells. Colectomy should be considered in patients with fulminant colitis. The mortality rate in fulminant pseudomembranous colitis is up to 70 %. The basis for the prevention of pseudomembranous colitis is a rational prescription of antibacterial agents.

Key words: pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile* infection, peritonitis

Псевдомембранозный колит (ПМК) – это вариант наиболее тяжелого течения антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), вызываемый спорообразующей анаэробной бактерией *Clostridium difficile*. Споры *C. difficile* устойчивы к воздействию физических и химических факторов, благодаря чему возбудитель способен длительно выживать во внешней среде. Частота бессимптомного носительства *C. difficile* среди взрослого населения 3–8 %, при этом его популяция в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001 %. Она существенно возрастает (до 15–40 %) при приеме антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной микрофлоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *C. difficile* [4].

C. difficile является причиной развития 15–25 % ААД и ведущим возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [3, 4, 5, 7, 10]. Летальность при ПМК составляет 30–44 % [4]. С начала XXI века в связи с распространением новых

гипервирулентных штаммов *C. difficile*, среди которых доминирует штамм PCR 027 (NAP1), отмечено значительное увеличение частоты инфекции, вызванной *C. difficile* и ПМК с развитием тяжелых форм с высокой летальностью. Данный штамм возбудителя характеризуется повышенной продукцией токсинов А и В и выработкой дополнительного бинарного токсина, что обеспечивает его высокую вирулентность и плохой ответ на стандартную терапию. Со способностью к гиперспоруляции штамма PCR 027 (NAP1) связаны частые рецидивы инфекции [3, 4, 5, 7]. По сведениям литературы, с 2000 г. частота нозокомиального *C. difficile*-ассоциированного колита возросла в 4 раза [5]. По данным патологоанатомического отделения ОГУАЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», число случаев ПМК, выявленного на аутопсиях в период с 2008 по 2013 гг. увеличилось в 3,9 раза.

Факторами риска развития ПМК являются антибактериальная терапия, стационарное лечение, возраст старше 65 лет, прием ингибиторов протонной помпы,

цитостатиков, операции на органах брюшной полости, тяжелая сопутствующая патология [1, 3, 4, 10]. Недавнее применение антибиотиков предшествует развитию ПМК в 60–85 % случаев [3]. *C. difficile*-ассоциированный колит может развиваться на фоне применения любого антибактериального препарата, но наиболее часто он связан с использованием клиндамицина, цефалоспоринов II–III поколения, фторхинолонов, ампициллина, амоксициллина [2, 3, 4]. В настоящее время накоплен большой клинический материал, показывающий связь между приемом ингибиторов протонной помпы и развитием *C. difficile*-ассоциированного колита и его рецидивов [3, 4, 5]. Описаны случаи развития ПМК после эрадикационной терапии *H. pylori* [12]. Наиболее часто развитие *C. difficile*-инфекции связано с экзогенным инфицированием больного в стационаре. Доказано, что частота колонизации кишечника *C. difficile* у госпитализированных пациентов прямо пропорциональна длительности пребывания пациента в стационаре [4]. Тяжелая сопутствующая патология также предрасполагает к развитию ПМК. Имеется достоверная корреляционная связь *C. difficile*-ассоциированного колита с ВИЧ-инфекцией, кандидозом, злокачественными новообразованиями, дефицитом питания, кишечной непроходимостью, почечной недостаточностью, инфекциями мочевыводящих путей, длительной гиподинамией [3, 4, 5, 10].

Манифестация ПМК может развиваться как в период проводимой антибиотикотерапии, так и через 1–10 дней после прекращения лечения. Возможно и отсроченное развитие колита через 6–8 недель после лечения антибиотиками [3, 4]. Типичная клиническая картина включает в себя жидкий стул, боль в животе и лихорадку. Степень выраженности этих признаков может широко варьировать, обуславливая тяжесть заболевания. Обычно в клинической картине доминирует диарейный синдром, который в отдельных случаях может быть единственным проявлением заболевания. Частота дефекации в сутки достигает 5 раз, иногда до 20–30. Стул, как правило, водянистый, небольшого объема. Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна. Одновременно с диареей больных беспокоит боль в животе разной интенсивности, преимущественно спастического характера. В большинстве случаев температура тела у больных с ПМК держится на фебрильных цифрах.

Характерен выраженный лейкоцитоз периферической крови, а у части пациентов наблюдается развитие лейкомоидной реакции. По результатам некоторых исследований высокий лейкоцитоз характерен для тяжелых и фульминантных форм ПМК и коррелирует с неблагоприятным исходом [8, 9]. К осложнениям ПМК относят развитие токсического мегаколона, перфорации толстой кишки с перитонитом, дегидратации, артериальной гипотензии с острой почечной недостаточностью, электролитных нарушений. Рецидивирующее течение инфекции *C. difficile* отмечается у 15–30 % больных [3, 4, 10]. Предполагается, что существенную роль в развитии рецидивов играет неполная санация кишечника от спор, а также способность *C. difficile* к формированию биопленок [5].

Примерно в 5 % случаев имеет место фульминантное течение ПМК [3, 4]. При данной форме длительность заболевания может исчисляться несколькими часами. Этот вариант течения ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу нетипичной клинической симптоматики. В частности диарейный синдром может быть не выражен или вовсе отсутствовать. У таких пациентов часто выявляются симптомы острого живота, что затрудняет дифференциальную диагностику с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Особенностью ведения таких пациентов является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное оперативное вмешательство – тотальная колэктомия или наложение разгрузочной илеостомы [8, 11]. Летальность при молниеносном ПМК достигает 58–70 % [10].

Диагностика ПМК основывается на комплексной оценке анамнестических, клинических, лабораторных и эндоскопических данных. Анамнестически инфекция *C. difficile* должна быть заподозрена у пациентов с диареей, получавших антибиотики в предшествующие 2 месяца, а также у пациентов с диареей, развившейся спустя 72 часа после госпитализации. Изменения, выявляемые при рентгенографии органов брюшной полости, УЗИ, компьютерной томографии, как правило, неспецифичны и проявляются в виде утолщения стенки толстой кишки. При эндоскопическом исследовании на фоне отека и гиперемии слизистой оболочки обнаруживаются характерные фибринозные бляшки желтого или белесо-желтого цвета диаметром 0,5–2 см (псевдомембраны), располагающиеся преимущественно в левой половине толстой кишки [10]. При гистологическом исследовании псевдомембраны состоят из фибрина, лейкоцитов, слизи и десквамированного кишечного эпителия. Однако ведущую роль в установлении и подтверждении диагноза инфекции *C. difficile* играют специфические лабораторные методы исследования по обнаружению возбудителя и его токсинов. Лабораторная диагностика *C. difficile*-инфекции включает микробиологическое исследование с выделением культуры *C. difficile* и оценкой ее токсигенности, ПЦР-диагностику для идентификации токсигенных штаммов *C. difficile*, а также методы определения токсинов *C. difficile* – цитопатогенный тест, реакция нейтрализации токсина, ИФА, иммунохроматографический тест, реакция латекс-агглютинации, дот-иммуноблоттинг [2, 7, 10]. При тяжелых формах КДАИ используются ускоренные методы определения токсинов *C. difficile* в фекалиях, в частности метод ИФА.

Лечение ПМК начинается с отмены «причинного» антибиотика и назначением метронидазола или ванкомицина внутрь.

Мы располагаем несколькими случаями фульминантного ПМК, протекавшего с симптомами острого живота, что потребовало выполнение экстренных оперативных вмешательств.

Наблюдение № 1. Мужчина, 80 лет. Был доставлен в дежурный хирургический стационар с подозрением на острую кишечную непроходимость. До этого времени находился на стационарном лечении

в терапевтическом отделении по поводу пневмонии. Получал антибактериальную терапию: цефатоксим 1 г и ципрофлоксацин 0,2 г по 2 раза в сутки на протяжении 10 и 6 дней соответственно. Через 16 дней от начала антибиотикотерапии, на фоне удовлетворительного общего состояния появились жалобы на выраженные боли в животе, задержку стула последние 2 дня. При обследовании перистальтика не выслушивалась, АД 90/60 мм рт. ст., в общем анализе крови выраженный лейкоцитоз ($34 \times 10^9/\text{л}$), гипопроотеинемия (47 г/л). Была заподозрена острая кишечная непроходимость, больной переведен в дежурный хирургический стационар. После осмотра хирурга и рентгенографии органов грудной и брюшной полости, подтвержден диагноз острой кишечной непроходимости. Больному по жизненным показаниям выполнена лапаротомия. На операции в брюшной полости обнаружено 500 мл прозрачной светло-желтой жидкости, резкая дилатация толстого кишечника на всем протяжении, отек стеки и брыжейки кишки. После того как интаперационная ситуация была расценена как ПМК, выполнена назоинтестинальная и трансректальная интубация. Через сутки после операции на фоне нарастающей сосудистой и острой почечной недостаточности наступила смерть.

Заключительный **клинический диагноз**: Правосторонняя пневмония. Осложнения: псевдомембранозный колит. Токсическая дилатация кишечника. Динамическая кишечная непроходимость.

Данные патологоанатомического исследования: правое легкое массой 722 г, в верхней доле правого легкого пневмонический очаг грязно-серого цвета размерами 7 × 6 см, при надавливании с поверхности стекает грязно-серый экссудат. Аналогичные очаги в средней и нижних долях. Левое легкое массой 272 г, без особенностей. Толстая кишка от купола слепой кишки до средней части ободочной кишки резко дилатирована, диаметром до 15 см. В просвете большое количество жидких каловых масс (до 2500 мл). Слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении гиперимирована, со множеством серо-желтых бляшек до 0,7–1,5 см в диаметре, которые сливаются между



Рис. 1. ПМК. На фоне гиперимированной слизистой оболочки видны возвышающиеся желтые бляшки, сливающиеся между собой, изъязвление (указано стрелкой).

собой с формированием полей поражения, встречаются изъязвления (рис. 1). Почки общей массой 530 г, кора утолщена, бледная, пирамиды красно-коричневые. Остальные органы и системы без особенностей.

При гистологическом исследовании секционного материала: в толстой кишке изъязвления и некрозы, занимающие более 2/3 толщины слизистой оболочки с сохранными донными отделами крипт. Над некрозами толстые наложения из слизи, фибрина и нейтрофилов (рис. 2). Зоны повреждения разделены участками сохранной слизистой оболочки. В подслизистой основе выраженный отек, расстройства кровообращения в виде расширения и полнокровия сосудов, диффузная лейкоцитарная инфильтрация. В правом легком на фоне выраженного полнокровия очаги карнификации, в просвете альвеол гнойный и фибринозно-гнойный экссудат. В почках малокровие коры, полнокровие сосудов интермедиарной зоны и медуллы. Зернистая, баллонная дистрофия эпителия проксимальных канальцев.

Патологоанатомический диагноз: правосторонняя крупозная пневмония (бактериологическое исследование – *Klebsiella pneumoniae*). Осложнения: псевдомембранозный колит. Токсическая дилатация толстой кишки. Динамическая кишечная непроходимость. Лапаротомия. Назоинтестинальная и трансректальная интубация кишечника. Сосудистая и сердечная недостаточность. Острая почечная недостаточность. Отек головного мозга.

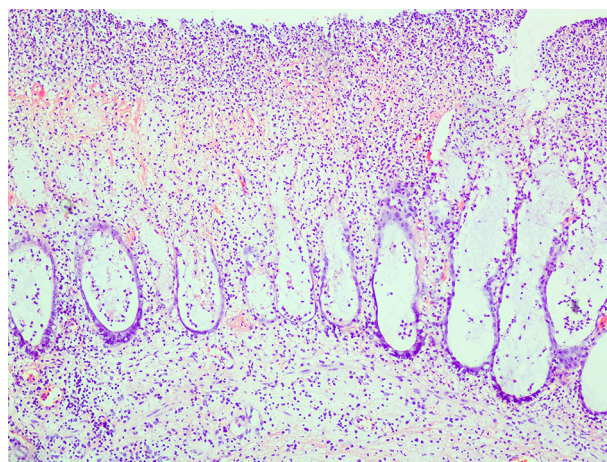


Рис. 2. ПМК. Некроз части слизистой оболочки с сохранными донными отделами крипт, над областью поражения наложения из фибрина, слизи, нейтрофилов. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 100.

Наблюдение № 2. Мужчина 95 лет поступил в стационар с жалобами на выраженные остро возникшие боли в животе. Диарею отрицает. До этого в течение 15 дней находился на стационарном лечении с диагнозом левосторонняя пневмония. Получал антибактериальную терапию с использованием цефазолина 1 г три раза в день в течение 10 дней, азитромицина 0,5 г один раз в день в течение 3 дней и цефтриаксона 2 г один раз в сутки на протяжении 7 дней. При обследовании были выявлены положительные симптомы раздражения брюшины, гипотония (АД 80/40 мм рт. ст.), снижение диуреза.

По данным УЗИ – гидроперитонеум. В общем анализе крови выраженный лейкоцитоз ($53 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево (миелоциты – $2 \times 10^9/\text{л}$, палочки – $26 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови в динамике: нарастание азотемии (мочевина 18–55 ммоль/л), гиперкалиемия (5,9 ммоль/л), гипопроteinемия (43 г/л). Больной экстренно взят на операцию. На лапаротомии в брюшной полости 800 мл серозного выпота, тонкая кишка, аппендикс без патологических изменений. Стенки толстой кишки отечны, уплотнены, просвет незначительно расширен. Ситуация была расценена как ПМК, брюшная полость ушита. Смерть наступила через 5 часов после операции на фоне прогрессирующей сосудистой и острой почечной недостаточности.

Клинический диагноз: псевдомембранозный колит.

При аутопсии стенка толстой кишки отечна, утолщена до 1,0–1,3 см, в просвете ослизненное каловое содержимое в небольшом количестве, слизистая толстой кишки на всем протяжении ярко гиперимирована, с многочисленными возвышающимися желтыми бляшками до 1–1,5 см в диаметре, на отдельных участках сливающимися между собой с формированием крупных полей поражения. Почка массой по 90 г, поверхность зернистая с рубцовыми втяжениями, на разрезе кора бледно-коричневая, пирамиды красные.

При микроскопическом исследовании: участки некрозов слизистой оболочки различной глубины с сохраненными донными отделами крипт, гиперсекрецией слизи и толстыми гнойно-фибринозными наложениями. В подслизистой оболочке отек, расстройства кровообращения, в части сосудов обтурирующие красные тромбы без признаков организации. В почках баллонная дистрофия, некрозы эпителия проксимальных канальцев.

Патологоанатомический диагноз: псевдомембранозный колит с тотальным поражением толстой кишки. Осложнения: гипопroteinемия. Асцит. Острая почечная недостаточность. Отек легких. Отек головного мозга с вклиниванием ствола в БЗО.

Данные примеры демонстрируют молниеносное течение ПМК (в первом случае продолжительность заболевания от появления болевого синдрома до наступления смерти составила менее 48 часов, во втором – около суток) с клиническими признаками перитонита. Несмотря на наличие нескольких факторов риска и характерных клинико-лабораторных симптомов ПМК в приведенных наблюдениях, диагноз у больных на дооперационном этапе заподозрен не был. Поэтому не проводились лабораторные исследования с целью выявления токсинов *C. difficile*, а выполненные операции имели диагностический характер. Симптомы острого живота, являющиеся ведущим клиническим проявлением фульминантного течения ПМК в приведенных наблюдениях, вызвали трудности при дифференциальной диагностике с острой хирургической патологией органов брюшной полости, что потребовало проведения оперативных вмешательств. Однако при интраоперационной диагностике ПМК должный объем оперативного

вмешательства не выполнен (тотальная колэктомия) в силу тяжести состояния больных (гипотония, острая почечная недостаточность).

Последнее время ПМК стал распространенной агрессивной внутрибольничной инфекцией, ассоциированной с антибиотикотерапией. Таким образом, у врачей должна иметься настороженность в отношении возможного развития ПМК среди больных, получающих антибиотикотерапию. В подозрительных в отношении ПМК случаях обязательно должны использоваться лабораторные тесты для выявления токсинов *C. difficile*.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Дорофеев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Гастроэнтерология. – 2011. – № 375. – С. 5–8.

Dorofeev AE, Dyadyk EA, Rassokhina OA (2011). Pseudomembranous colitis: etiopathogenesis, clinical features, diagnostics, treatment [Pseudomembranoznyi kolit: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie]. *Gastroenterologiya*, 375, 5–8.

2. Кветная А.С., Макриди П.С., Бехтерева М.К. Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 5–12.
Kvetnaya AS, Makridi PS, Bekhtereva MK (2013). Modern state of laboratory diagnostics of *Clostridium difficile*-associated infection [Sovremennoe sostoyanie laboratornoj diagnostiki *Clostridium difficile*-assotsirovannoj infektsii]. *Zhurnal infektologii*, 5 (3), 5–12.

3. Немцов Л.М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 6–19.

Nemtsov LM (2014). Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem [Pseudomembranoznyi kolit kak mul'tidistsiplinarnaya problema]. *Vestnik VGMU*, 3 (13), 6–9.

4. Соловей Н.В., Карпов И.А., Глаз О.С. *C. difficile* как основной возбудитель антибиотик-ассоциированных диарей: современное состояние проблемы // Клиническая инфектология и паразитология. Приложение. – 2013. – С. 102–125.

Solovey NV, Karpov IA, Glaz OC (2013). *C. difficile* as the primary causative agent of antibiotic-associated diarrhea: current state of the problem [*C. difficile* как osnovnoy vzbuditel' antibiotik-assotsirovannykh diarej: sovremennoe sostoyanie problemy]. *Klinicheskaya infeknologiya i parazitologiya. Prilozhenie*, 102–125.

5. Шептулин А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – Т. 2. – С. 50–53.

Sheptulin AA (2011). Refractory and recurrent forms of colitis associated with *Clostridium difficile*. [Refrakternye i retsidiviruyushhie formy kolita, assotsirovannogo s *Clostridium difficile*]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 2, 50–53.

6. Bauer MP, Hensgens PM, Miller MA et al. (2012). Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, 55 (2), 149-153.
7. Burke KE, Lamont JT (2014). *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut and Liver*, 8 (1), 1-6.
8. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014). European society of clinical microbiology and infection disease: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20 (2), 1-26.
9. Girotra M, Kumar V, Khan JM et al. (2012). Clinical predictors of fulminant colitis in patient with *Clostridium difficile* infection. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 18 (2), 133-139.
10. McCollum DL, Rodriguez JM (2012). Detection, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10, 581-592.
11. Stewart DB, Hollenbeak CS, Wilson MZ (2013). Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life saving? A systematic review. *Colorectal Disease*, 15, 798-804.
12. Trifan A, Girleanu I, Cojocariu C et al. (2013). Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (42), 7476-7479.

Сведения об авторах
Information about the authors

Белинская Екатерина Игоревна – врач-патологоанатом ОГУАЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, аспирант кафедры патологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 22-47-07 (доб. 427); e-mail: ekaterinaib@yandex.ru)

Belinskaya Ekaterina Igorevna – anatomic pathologist of Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1, assistant of the Department of anatomic pathology of Irkutsk State Medical University, Postgraduate of the Department of pathology of Medical faculty of Saint Petersburg State University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; tel.: +7 (3952) 22-47-07 (extension 427); e-mail: ekaterinaib@yandex.ru)