

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА У РЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Пинчук Т. П., Савельева Н. С., Титова Г. П., Черненко Т. В., Аванесова В. А., Ярцев П. А.

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского

Пинчук Татьяна Павловна

e-mail: 196015@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Псевдомембранозный колит (ПМК) — это тяжелое инфекционное заболевание, вызванная *Clostridium difficile*.

Целью исследования явилось изучение эффективности эндоскопической диагностики ПМК.

Материалы и методы. В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с января 2010-го по июнь 2012 года эндоскопическое исследование было выполнено 16 пациентам с клинической картиной ПМК. Обследовано 7 мужчин (43,8%) и 9 женщин (56,2%) в возрасте от 21 до 91 года. Средний возраст составил $54,2 \pm 5,2$ года.

Биопсия была выполнена у 11 больных. Кишечное содержимое для иммунохроматографического экспресс-метода определения токсинов А и В было взято у 10 пациентов.

Результаты. Тотальный ПМК был выявлен у 4 пациентов, у 3 больных — патологический процесс распространялся до печеночного изгиба ободочной кишки, у 1 — до селезеночного, у 7 — до нисходящей ободочной кишки, у 1 — ПМК локализовался только в восходящей ободочной кишке.

Иммунохроматографическим экспресс-методом ПМК был подтвержден у 6 из 10 больных, гистологическим — у 5 из 11. Осложнений и летальных исходов, связанных с диагностической фиброколоноскопией, не было.

Обсуждение и выводы. Фиброколоноскопия является быстрым, информативным и экономичным методом диагностики ПМК.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит; антибиотик-ассоциированный; эндоскопия; фиброколоноскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Псевдомембранозный колит (ПМК) — это тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое токсин-продуцирующими штаммами *Clostridium difficile*, грамположительной облигатно анаэробной спорообразующей бактерией, предающейся контактным путем. Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, может протекать бессимптомно или в виде антибиотик-ассоциированных диареи и колита, ПМК [2; 6]. Носительство *Clostridium difficile* встречается у 3–8% здоровых взрослых людей, у 20% больных, пребывающих в стационаре и не принимающих антибиотики, и у 63% стационарных пациентов, принимающих антибиотики [5; 7; 14]. В большинстве наблюдений инфицирование происходит во время стационарного лечения. Частота колонизации этой бактерии у госпитализированных больных зависит от длительности пребывания в больнице и увеличивается каждую

неделю на 8% [9]. Чаще всего это пациенты реанимационных, хирургических, онкологических отделений, отделений трансплантации, то есть больные с ослабленным иммунитетом и нарушенной микрофлорой кишечника [2; 3]. Клинические проявления заболевания возникают вследствие продуцирования *Clostridium difficile* токсина А или В либо обоих токсинов одновременно, которые оказывают непосредственное воздействие на кишечную стенку [9].

Впервые ПМК был упомянут в 1893 году Finney, который при патологоанатомическом исследовании описал его как «дифтеритический колит» [11]. До начала применения антибиотиков в мире в год регистрировали до 3–4 случаев ПМК, а диагноз устанавливали только при аутопсии [2]. В период широкого использования антибиотиков число больных с ПМК значительно увеличилось [2].



Для клинической картины ПМК характерны частый жидкий стул — 15–30 раз в сутки, гипертермия до 40 °С, высокий лейкоцитоз, иногда с развитием лейкомоидной реакции и повышением уровня лейкоцитов в крови до $50 \times 10^9/\text{л}$ и более, отмечается ускорение скорости оседания эритроцитов [2]. На фоне диареи развиваются дегидратация, электролитные нарушения, гипоальбуминемия. Значительно реже ПМК протекает без диареи в виде синдрома «острого живота» [13]. Наиболее частыми осложнениями данного заболевания являются токсический мегаколон, перфорация или инвагинация кишки, экссудативная энтеропатия [2]. Летальность при ПМК колеблется от 10 до 35% [2; 12].

Кроме клинических проявлений важное значения в диагностике ПМК имеют лабораторные методы исследования кишечного содержимого. Культуральный метод заключается в выращивании колоний *Clostridium difficile* на питательной среде и выполняется в течение 3 суток. Учитывая большое количество носителей *Clostridium difficile*, культуральный метод достаточно часто приводит к гипердиагностике, поэтому его используют только в сочетании с цитопатическим исследованием и реакцией нейтрализации токсина специфическим антитоксином. Суть цитопатического исследования заключается в выявлении токсинов А и В с помощью специфических реакций [2]. Длительность цитопатического исследования с реакцией нейтрализации токсина составляет 2 суток. Однако высокая стоимость, необходимость специального оборудования препятствуют его широкому применению. Большой информативностью обладают иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция. Они дают результат уже через 2–4 часа, но также требуют значительных экономических затрат и специального оборудования [2]. Иммунохроматографический экспресс-метод дает результат через 1 час, имеет высокую чувствительность и не требует больших экономических затрат.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с другими заболеваниями. В НИИ СП имени Н.В. Склифосовского была проведена научная работа, посвященная ультразвуковой диагностике ПМК, которая позволила выделить косвенные признаки ПМК: слоистость, утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отек параколической клетчатки, инфильтрация и неоднородность эхо-структуры брыжейки сигмовидной кишки [1].

Среди рентгенологических методов диагностики наиболее информативным является ирригография, при которой выявляют множественные округлые дефекты наполнения, соответствующие положению псевдомембран. Лучшие результаты достигаются при двойном контрастировании, однако это исследование связано с высоким риском перфорации стенки толстой кишки [2]. Выполнение ирригографии у реанимационных больных затруднено из-за

необходимости изменения положения тела во время исследования. В связи с этим для диагностики ПМК рентгенологические методы применяются редко.

Наиболее информативным, экономичным и быстрым методом диагностики ПМК считают фиброколоноскопию [2; 6; 9]. Особенно большое значение этот метод имеет у реанимационных больных при неясной клинической картине заболевания. Патологический процесс чаще обнаруживают в дистальных отделах толстой кишки [2; 9]. Для постановки диагноза в большинстве наблюдений достаточно выполнить ректосигмоскопию. Однако, по данным литературы, эндоскопическое исследование может осложниться перфорацией кишки [2; 10]. Диагностическую фиброколоноскопию можно совмещать с лечебными манипуляциями, например, с заведением катетера в толстую кишку, через который вводят раствор ванкомицина [10; 15].

Большинство авторов для уточнения диагноза рекомендует выполнение биопсии [2; 9; 11]. Гистологически псевдомембраны представлены фибрином, нейтрофилами, эпителиальным детритом [2]. В слизистой оболочке толстой кишки выявляют кистозное расширение желез и очаги фибринодного некроза [2]. При подготовке микропрепарата псевдомембраны легко фрагментируются и отделяются от биоптата [4]. В связи с этим биопсия не является высокоспецифичным методом исследования, однако в большинстве случаев она позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона и другими заболеваниями [2; 8].

Таким образом, ПМК имеет тяжелое течение, диагностика его трудна и требует мультидисциплинарного подхода.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности эндоскопической диагностики ПМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с января 2010-го по июнь 2012 года в реанимационных отделениях НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского 16 пациентам с клинической картиной ПМК было выполнено эндоскопическое исследование. Обследовано 7 мужчин (43,8%) и 9 женщин (56,2%) в возрасте от 21 до 91 года. Средний возраст составил $54,2 \pm 5,2$ года.

Причиной нахождения в реанимационных отделениях у 12 больных были тяжелые нейрохирургические и неврологические заболевания, у 1 — множественные проникающие ранения брюшной полости с повреждением печени, у 1 — термический ожог 2–3 А степени 5% поверхности тела, у 1 — пароксизмальная мерцательная аритмия, у 1 — острый калькулезный холецистит на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний.

Клиническими симптомами ПМК были многократный жидкий стул, повышение температуры тела до 38–41 °С. Отмечены высокий лейкоцитоз,

повышение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов в анализе крови.

У 3 больных клинические проявления, характерные для ПМК, были выявлены на 4–13-е сутки, у 11 — на 14–29-е, у 2 — на 30–45-е, в среднем на 25-е сутки стационарного лечения. Все больные с первого дня пребывания в стационаре получали антибиотики широкого спектра действия: защищенные пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны и другие.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости по стандартной методике было выполнено всем 16 пациентам.

Подготовка к фиброколоноскопии при подозрении на ПМК заключалась в очистительных клизмах с отмыванием кишки до чистой воды. Перед исследованием всем больным выполняли премедикацию (промедол, трамадол, диазепам, атропин). У 4 больных, учитывая нарушение психического состояния и неадекватное поведение, исследование выполняли под наркозом.

Использовали колоноскопы фирм *Fuginon* и *Olympus*. Методика фиброколоноскопии при ПМК отличалась от стандартной минимальной подачей воздуха в просвет кишки при проведении прибора с целью профилактики ее перфорации. Уровень введения эндоскопа зависел как от качества подготовки толстой кишки, так и от тяжести состояния пациента. У 11 больных из краев язвенных дефектов и псевдомембран было взято от 4 до 6 фрагментов слизистой оболочки для гистологического исследования. У 5 пациентов биопсию не проводили в связи с выраженной кровоточивостью слизистой оболочки или продолжающимся кровотечением вследствие нарушения свертывающей системы крови. Экссудат из просвета кишки для иммунохроматографического исследования был взят у 10 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости. По данным НИИ СП имени Н.В. Склифосовского, у всех 16 больных определялась слоистость и сниженная эхогенность стенки кишки, сглаженность гаустр. При этом стенка толстой кишки была утолщена у 5 больных до 5–6 мм, у 11 — до 11–14 мм. Свободная жидкость в брюшной полости определялась у 11 больных. Признаки отека параколон, инфильтрация брыжейки сигмовидной кишки и неоднородность ее эхо-структуры были выявлены у 3 пациентов. В целом у всех больных были выявлены признаки воспалительных изменений стенки толстой кишки, у 11 пациентов был заподозрен ПМК [1].

Результаты эндоскопического исследования. При эндоскопическом исследовании толстая кишка была осмотрена полностью у 6 пациентов, до печеночного изгиба — у 1, до середины ободочной кишки — у 2, до селезеночного изгиба ободочной кишки — у 1, до нисходящей ободочной кишки — у 6.

В просвете кишки определялось большое количество слизи и гнойного отделяемого. Слизистая кишки была значительно отечна, гиперемирована, покрыта множественными фибринозными бледно-желтыми или зеленоватыми бляшками (псевдомембранами) неправильной формы от 2 мм до 2,0 см в диаметре, возвышавшимися над поверхностью слизистой на 1–2 мм, местами сливавшимися (рис. 1 на цветной вклейке). При попытке смыть их струей воды слизистая выражено кровоточила.

Кроме псевдомембран у 6 больных были выявлены множественные язвенные дефекты от 2 до 10 мм в диаметре, с подрытыми краями и фибрином различной плотности в дне (рис. 2 на цв. вклейке), а у 4 больных визуализировались острые эрозии от 2 до 4 мм в диаметре с чистым дном или тонким слоем фибрина в дне. У одного больного при фиброколоноскопии было выявлено продолжающееся низкоинтенсивное капиллярное кровотечение (рис. 3 на цв. вклейке).

Таким образом, тотальный ПМК был выявлен у 4 пациентов. У 3 больных патологический процесс распространялся до печеночного изгиба ободочной кишки, у 1 — до селезеночного, у 7 — до нисходящей ободочной кишки, а у 1 пациента ПМК была поражена только восходящая ободочная кишка.

Гистологическое изучение биоптатов у 5 из 11 пациентов выявило изменения, характерные для острой фазы ПМК: некроз поверхностных отделов крипт слизистой оболочки, кистозное расширение просвета базальных крипт, слизисто-гнойный детрит с примесью фибрина, диффузную лейкоцитарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки с выраженным отеком, полнокровием капилляров, лейкостазами и лейкодиapedезом, слушивание некротического детрита и обширные эрозии (рис. 4 А, Б на цв. вклейке). У 5 пациентов признаки острого воспаления в слизистой оболочке толстой кишки сочетались с диффузной лимфоидной инфильтрацией и были расценены как обострение хронического колита. У 1 больного были выявлены обширные, сливающиеся очаги гнойно-некротического детрита на поверхности слизистой оболочки с распространенными эрозиями, что не позволило четко дифференцировать ПМК и язвенный колит.

При иммунохроматографическом исследовании оба токсина были выявлены у 3 больных, только токсин В — у 2, только токсин А — у 1. У 4 пациентов проводили исследование только для определения токсина А, и он не был обнаружен, однако это не исключало наличия токсина В.

В целом иммунохроматографическим методом ПМК был подтвержден у 6 из 10 больных, гистологическим — у 5 из 11.

Осложнений и летальных исходов, связанных с диагностической фиброколоноскопией, не было. От прогрессирования основного заболевания и полиорганной недостаточности умерло 9 из 16 пациентов.



ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ данных литературы и собственные исследования показали, что диагностика ПМК у реанимационных больных затруднена из-за отсутствия четкой клинической картины, тяжести состояния и ограниченной подвижности пациентов, а также из-за отсутствия контакта с больными, находящимися на искусственной вентиляции легких [2; 7].

Наиболее точным методом диагностики ПМК оказалось эндоскопическое исследование. Клинический диагноз ПМК при фиброколоноскопии был подтвержден у всех 16 пациентов. Основным диагностическим критерием являлась непосредственная визуализация псевдомембран.

Наши данные подтвердили целесообразность выполнения биопсии при фиброколоноскопии. Это позволило подтвердить эндоскопический диагноз в половине случаев и провести дифференциальную диагностику ПМК с неспецифическим

язвенным колитом и болезнью Крона [2; 8]. Отсутствие в 6 наблюдениях совпадения эндоскопического и гистологического заключений мы связывали с неспецифичностью морфологической картины и сложностью обработки биопсийного материала.

Иммунохроматографическое исследование содержимого кишки с определением токсинов А и В оказалось самым точным методом для выявления токсинпродуцирующих форм *Clostridium difficile*. Токсины А и/или В в кишечном содержимом были обнаружены у 6 из 10 пациентов. Отрицательный результат теста на один из токсинов не исключает наличия заболевания.

Таким образом, эндоскопическое исследование является быстрым, информативным и экономичным методом диагностики ПМК. Кроме того, фиброколоноскопия дает возможность взятия материала для гистологического и иммунохроматографического исследования, что повышает ее диагностическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я., Владимирова Е.С. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2012. — № 2. — С. 29–35.
2. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2002. — № 3. — С. 200–232.
3. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранозный колит // Леч. врач. — 1999. — № 2–3. — С. 23–25.
4. Румянцев В.Г. Язвенный колит: руководство для врачей. — М.: МИА, 2009. — 424 с.
5. Aronsson B., Mollby, Nord C.E. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiologic data from Sweden 1981–1982 // J. Infect. Dis. — 1985. — № 3. — P. 476–481.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated colitis // Dis. Mon. — 1984. — № 15. — P. 1–54.
7. Bender B.S., Bennett R., Laughon B.E. et al. Is *Clostridium difficile* endemic in chronic care facilities? // Lancet. — 1986. — № 8497. — P. 11–13.
8. Bergstain J.M., Kramer A., Wittman D.H. et al. Pseudomembranous colitis: how useful is endoscopy? // Surg Endosc. — 1990. — № 4. — P. 217–279.
9. Clabots C.R., Jonson S., Olson M.M. et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection // J. Infect. Dis. — 1992. — № 3. — P. 561–567.
10. Cohen H., Brocavich J.M. Managing W.P. *Clostridium difficile* colitis in patients who lack oral access // Infect. Med. — 1996. — P. 101–109.
11. Finny J.M. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus // Bull. Johns Hopkins Hospital. — 1893. — № 4. — P. 53–55.
12. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Diagn. Dis. — 1998. — № 5. — P. 292–307.
13. McFarland L.V., Surawicz C.M., Rubin M. et al. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristic // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 1999. — № 1. — P. 43–50.
14. Nakamura S., Mikawa M., Takabatake M. et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the feces and antibody in sera of young and elderly adults // Microbiol. Immunol. — 1981. — Vol. № 4. — 345–351.
15. Peterson L.R., Gerding D.N. Antimicrobial agents in *Clostridium difficile*-associated intestinal disease // *Clostridium difficile*-associated Intestinal Disease / Eds. Raumbaud J.C., Ducluzeau R. — Paris: Springer Verlag, 1990. — P. 115–127.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА У РЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

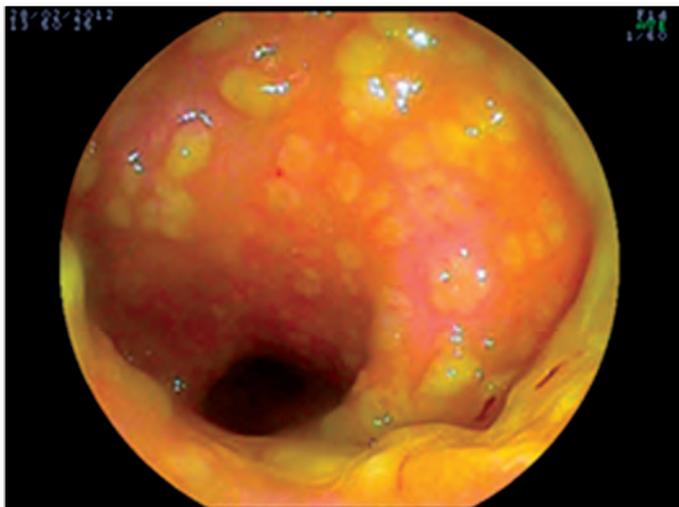


Рис. 1. Эндофото. Множественные псевдомембраны на слизистой оболочке сигмовидной кишки. В просвете кишки — слизисто-гнойный секрет

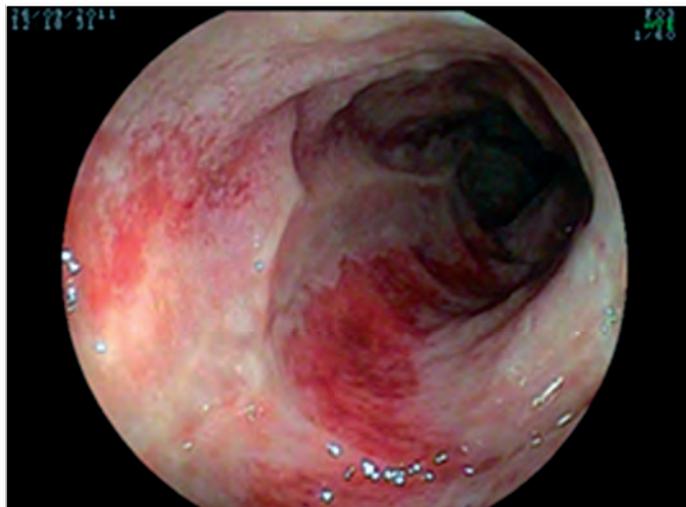


Рис. 2. Эндофото. Множественные сливные язвы и эрозии на фоне отека и гиперемии слизистой оболочки толстой кишки

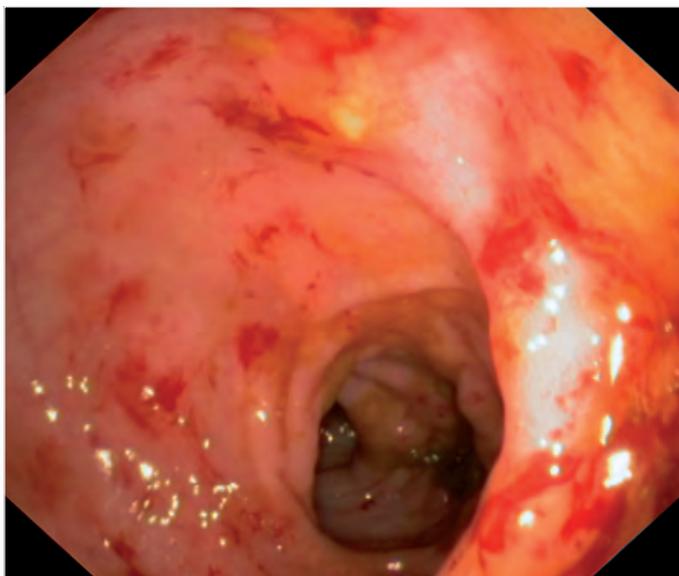


Рис. 3. Эндофото. Продолжающееся низкоинтенсивное кровотечение из острых эрозий и визуально интактной слизистой оболочки на фоне ее отека и гиперемии

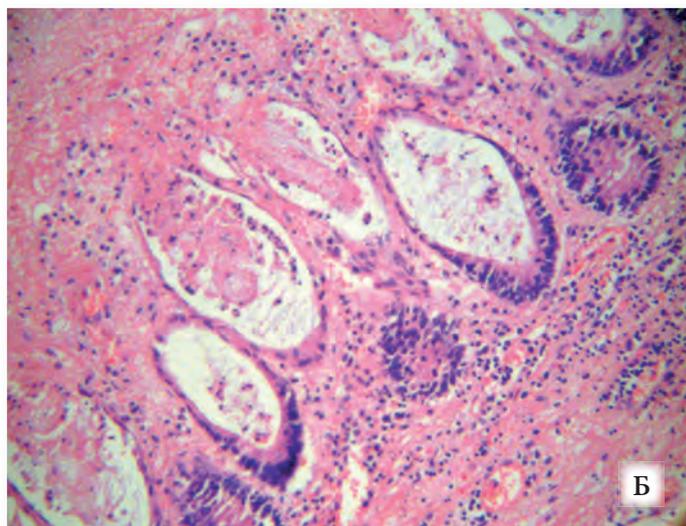
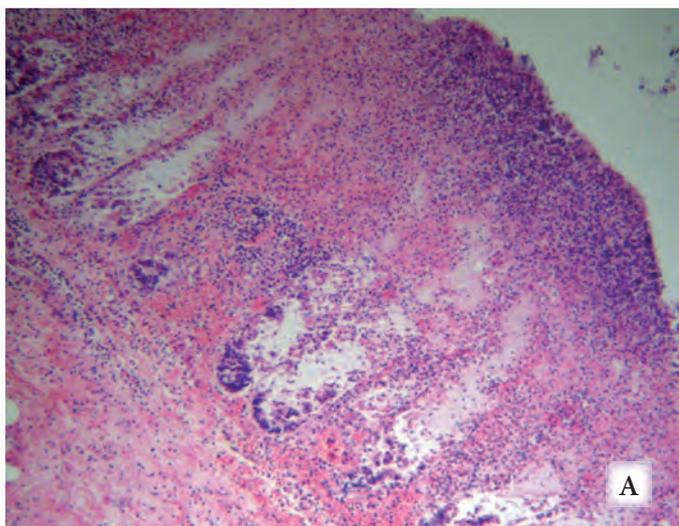


Рис. 4. Морфологические особенности псевдомембранозного колита: А — гнойно-некротический детрит на поверхности слизистой оболочки толстой кишки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б — отек, диффузная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки с кистозным расширением крипт, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$