



КОЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С C.DIFFICILE *

¹Миронов И. Л., ¹Ратникова Л. И., ¹Пирогов Д. В., ²Мильченко И. Б.

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

²МБУЗ ГКБ №8, г. Челябинск

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

COLITIS ASSOCIATED WITH C. DIFFICILE

¹Mironov I. L., ¹Ratnikova L. I., ¹Pirogov D. V., ²Milchenko I. B.

¹SBEI HPE «South Ural Medical University» Vorovskogo Str., 64, Chelyabinsk, 454048.

²MBUH State Hospital №8, Chelyabinsk

Миронов Игорь Львович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет

Ратникова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет

Пирогов Дмитрий Владиславович, ассистент кафедры инфекционных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет

Мильченко Инна Борисовна, врач патологоанатом МБУЗ ГКБ №8, г. Челябинск

Mironov Igor L., Ph.D., Associate Professor, Department of Infectious Diseases, South Ural State Medical University

Ratnikova Lyudmila Ivanovna, MD, Professor, Head of Department of Infectious Diseases, South Ural State Medical University

Pirogov Dmitry Vladislavovich, Assistant Department of Infectious Diseases, South Ural State Medical University

Milchenko Inna Borisovna, a physician pathologist MB CH №8 Chelyabinsk

**Миронов
Игорь Львович
Mironov Igor L.
E-mail: igmir@yandex.ru**

Резюме

Псевдомембранозный колит (ПМК), характеризуется острым началом, тяжелой диареей, гиповолемическим шоком, токсическим расширением толстой кишки, перфорацией, тромбгеморрагическим синдромом и без лечения в ряде случаев приводящий к гибели больного. В работе представлено описание клинического случая псевдомембранозного колита у пациентки 35 лет, развившегося на фоне массивной антибактериальной терапии. Диагноз был установлен лишь на аутопсии. Данный клинический случай уникален, и диктует необходимость информирования врачей практического звена здравоохранения об осложнениях антибактериальной терапии, в частности псевдомембранозного колита.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, антибиотики, осложнения антибактериальной терапии.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 111 (11):65-68

Summary

Pseudomembranous colitis (PMC), is characterized by acute onset, severe diarrhea, hypovolemic shock, toxic expansion of colon perforation, thrombus syndrome and without treatment in some cases leading to death of the patient. The paper describes a clinical case of pseudomembranous colitis in patients 35 years that developed on the background of the massive antibiotic therapy. The diagnosis was made only at autopsy. This case is unique, and dictates the need to inform doctors of practical health care of the complications of antibiotic therapy, such as pseudomembranous colitis.

Keywords: pseudomembranous colitis, antibiotics, complications of antibiotic therapy.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 111 (11):65-68

Введение

В эпоху антибактериальных препаратов стала актуальной проблема антибиотик-ассоциированных колитов, которые включают в себя все колиты, возникающие после назначения антибактериальной терапии (АБТ) и вплоть до 4-х недель после отмены антибиотика, в тех случаях, когда другой причины колита не выявлено [4]. Известно, что колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, клинически обозначаемый как псевдомембранозный колит (ПМК), характеризуется острым началом, тяжелой диареей, гиповолемическим шоком, токсической дилатацией толстой кишки, тромбогеморрагическим синдромом и без специфического лечения приводящий к летальному исходу. К настоящему времени, исследователями установлено, что частота носительства данного микроорганизма резко возрастает у госпитализированных больных. Так, по данным канадских гастроэнтерологов у 18 % пациентов, находящихся на стационарном лечении в кале обнаружены токсины *C. difficile* [1]. Аналогичные тенденции

выявлены в США, в частности за последние 20 лет произошло почти двукратное увеличение частоты встречаемости *C. difficile* — ассоциированных колитов среди пациентов американских стационаров [2]. По данным отечественных авторов, в среднем 20–30 % пациентов становятся носителями *C. difficile* в период госпитализации, у 13 % пациентов уже через 1–2 недели после госпитализации в стационар общего профиля обнаруживается колонизация *C. difficile*, через 4 недели и более — у 50 %.

Диагностика псевдомембранозного колита основана на выделении *C. difficile* из кала, обнаружении цитотоксина В, играющего ключевую роль в патогенезе заболевания [3]. Заболевание чаще развивается после приёма клиндамицина, аминогликозидов, цефалоспоринов, фторхинолонов, сульфаниламидов, но и любой другой антибиотик может вызвать развитие ПМК. Ни продолжительность приема, ни доза, ни кратность, ни способ введения антибиотика не определяют вероятность развития данного заболевания [4].

Материалы и методы

В работе представлено описание клинического случая псевдомембранозного колита у пациентки 35 лет. Диагноз был установлен только на аутопсии.

При описании клинического случая использовался анализ медицинской карты стационарного больного, результаты патологоанатомического вскрытия.

Результаты

Больная П., 35 лет, поступила в приемное инфекционное отделение ГКБ № 8 г. Челябинска 12.02.2013 года, на вторые сутки от начала заболевания. Доставлена бригадой СМП после четырех генерализованных эпилептических приступов, произошедших 11.02.2013, с интервалом в несколько часов. Жалобы при поступлении: головная боль. Объективно: температура тела 38,2 °С. Состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 92 удара в минуту. Определялся менингеальный синдром. В анализе ликвора — цитоз 96 кл, лимфоциты 75 %, белок 0,36 г/л. В анализах крови — умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево. Биохимические показатели без особенностей. На основе ликворограммы и наличия в анамнезе генерализованных эпилептических приступов, был выставлен диагноз: серозный менингоэнцефалит. Несмотря на использование всех имеющихся возможностей, возбудитель острого воспалительного процесса в центральной нервной системе не был выявлен. Тяжелое течение заболевания, длительное пребывание в реанимационном отделении и отсутствие достоверно выявленного возбудителя, явились причиной для назначения множества антибактериальных препаратов различного спектра действия на разных этапах лечения. В качестве стартовой антибактериальной терапии был выбран цефтриаксон 14.02.13–1.03.13, затем, вследствие отсутствия положительной динамики в течении заболевания (лихорадка, нарастание неврологического дефицита), назначена противотуберкулезная терапия

ex juvantibus. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, что потребовало проведение ИВЛ (21.02.13–28.03.13), отмечались эпизоды генерализованных клонико-тонических судорог, угнетение сознания вплоть до комы. Отрицательная динамика заболевания и выделение из смыва трахеи нозокомиальной флоры (энтерококк и стафилококк) заставили отменить противотуберкулезную терапию и назначить ванкомицин в/в по 1,0гр * 2р 1.03.13–7.03.13. Однако отсутствие выраженного эффекта от проводимого лечения и продление ИВЛ сделали необходимым очередную смену режима антибактериальной терапии — цефепим 7.03.13–1.04.13, ципрофлоксацин 7.03.13–1.04.13. На фоне продолжающейся лихорадки удалось добиться санации ликвора, восстановления сознания (март 2013 года). С момента поступления до конца марта 2013 года (12.02.2013–22.03.2013) в ОАК отмечался выраженный лейкоцитоз от $11 \cdot 10^9$ до $22 \cdot 10^9$ (ОАК от 15.02.13: лейкоциты $11,4 \cdot 10^9$, эритроциты $3,98 \cdot 10^{12}$, тромбоциты $331 \cdot 10^9$, гемоглобин 125 г/л, ОАК от 15.03.13: лейкоциты $18,3 \cdot 10^9$, эритроциты $2,38 \cdot 10^{12}$, тромбоциты $329 \cdot 10^9$, гемоглобин 74 г/л). 23.03.2013–12.04.2013 был нормоцитоз, затем снова появился лейкоцитоз, выраженная анемия. Выделение из мокроты полирезистентной синегнойной палочки явилось показанием к назначению меропенема 2.04.13–20.04.13. При посеве крови на стерильность от 24.04.2013 была выделена культура *Enterococcus faecium*. Результаты бактериологического исследования, а также

продолжающаяся лихорадка явились причиной повторного назначения ванкомицина в/в по 1,0 гр * 2р 30.04.13–13.05.13. На фоне терапии ванкомицином удалось добиться нормализации температуры. Однако постепенно нарастали электролитные нарушения и диспротеинемия, сохранялся лейкоцитоз. С 18.03.2013 отмечалась выраженная гипокалиемия до 1,8–2,4 ммоль/л, плохо корригируемая. С 5.03.2013 у больной появилась гипоальбуминемия, общая гипопропротеинемия, достигшая к моменту летального исхода показателей 45 г/л. Клинически до 4.04.13 признаков поражения ЖКТ выявлено не было. Начиная с 4.04.13, отмечается учащение стула до 2–3 раз в сутки, полуоформленного характера, объемом 400–1400 мл в сутки. Пациентка периодически отмечала боли в животе. После отмены ванкомицина, с 15.05.13 вновь отмечался субфебрилитет. Состояние больной ухудшалось и, несмотря на проводимую интенсивную терапию, 31.05.2013 в 05.15 ч. была констатирована смерть больной (рис. 1).

Результаты патологоанатомического и гистологического исследований: Головной мозг — мягкая мозговая оболочка отечная, без воспалительно-клеточной инфильтрации, с полнокровием сосудов, встречаются очаги диапедезных кровоизлияний. В коре головного мозга отмечается довольно выраженный периваскулярный и периваскулярный отек, дистония сосудов. Нейроны с выраженными дистрофическими изменениями, нередко с округлением контуров или с удлинением отростков; местами отмечаются явления сателлитоза; встречаются клетки-тени. В единичных капиллярах белого вещества лейкоцитозы. Вокруг желудочков в подкорковых ядрах определяется большое количество увеличенных в размерах нейронов с явлениями тигролиза, нередко здесь и клетки-тени, отмечается разряжение вещества мозга, выраженный отек. Толстая кишка — кишечные ворсинки слизистой оболочки с резко выраженным отеком (рис. 2). Покровный эпителий слизистой оболочки большей частью десквамирован. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается умеренно выраженная рассеянная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, реже нейтрофилами. Местами

слизистая оболочка утолщена, с некрозами, с выраженной эозинофильной и нейтрофильной, макрофагальной инфильтрацией. На поверхности утолщений складок обильные наложения фибрина с лейкоцитами. Подслизистая основа резко утолщена за счет отека, здесь отмечается очаговая, в том числе периваскулярная, моноклеточная инфильтрация с примесью макрофагов и гранулоцитов. В просветах некоторых мелких сосудов подслизистой оболочки определяются фибриновые тромбы. Серозная оболочка утолщена, отечная, со скудной мелкоочаговой круглоклеточной инфильтрацией. В остальных органах и тканях неспецифические признаки поражения микроциркуляторного русла и паренхимы.

Патологоанатомический диагноз: Псевдомембранозный колит с тотальным поражением толстой кишки: многочисленные очаги некрозов поверхностных отделов кишечных крипт, покрытые толстым слоем фибрина с примесью нейтрофильных лейкоцитов, между бляшками фибрина — острые эрозии слизистой оболочки толстой кишки. Сочетанное заболевание: Последствия перенесенного острого серозного менингоэнцефалита: полиневропатия критических состояний, синдром критических нарушений, синдром экстрапирамидных расстройств, синдром выраженного смешанного тетрапареза с нарушением функции конечностей и формированием контрактур, эпилептический синдром с генерализованными судорожными эпилептиками (по клиническим данным). Осложнения: Кахексия (толщина подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки на уровне пупка менее 0,5 см). Безбелковые отеки, асцит 2000 мл, двухсторонний гидроторакс по 1000 мл в каждой плевральной полости, выраженные межплевральные отеки внутренних органов. Шок смешанной этиологии: инфекционно-токсический и гиповолемический; некронефроз, выраженные дистрофические изменения внутренних органов; полиорганная недостаточность — церебральная, сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная. Непосредственная причина смерти: Шок смешанной этиологии (инфекционно-токсический, гиповолемический).

Обсуждение

Интерес данного клинического случая состоит в том, что у пациентки было диагностировано поражение ЦНС в виде менингоэнцефалита неуточненного генеза, однако данное заболевание не явилось основным звеном танатогенеза, так как при патологоанатомическом исследовании каких либо значительных изменений в головном мозге выявлено не было. При этом, в стенке толстой кишки выявлено практически тотальное поражение в виде некроза, некробиоза, дистрофии слизистого, подслизистого слоев. Таким образом, по результатам аутопсии был диагностирован псевдомембранозный колит, который и явился причиной развития фатального нарушения гомеостаза и полиорганной недостаточности, приведшей к смерти больной. В данном случае

прижизненной диагностике ПМК помешал целый ряд факторов:

- выраженный неврологический дефицит «маскировал» проявление поражения толстого кишечника
- электролитные нарушения, диспротеинемия были расценены как признаки полиорганной недостаточности, а не ПМК
- назначение ванкомицина в/в, который как известно эффективен в отношении *C. difficile*, «смазало» клиническую картину ПМК
- симптомы со стороны ЖКТ (боль в животе, жидкий стул) были объяснены явлениями глубокого дисбиоза у больной, применением энтеральных питательных смесей, а также энтеропатией критических состояний.

Заключение

Все вышеперечисленное обуславливает уникальность данного клинического наблюдения и диктует необходимость информирования врачей практического звена здравоохранения о проблеме псевдомембранозного колита, ведь, как известно, при своевременной диагностике ПМК и адекватной противоклостридиозной терапии удастся спасти жизнь больного. Также, следует отметить, что

далеко не всегда поражение толстого кишечника *C. difficile* проявляется клинически, что оправдывает целесообразность введения в широкую практику специфических лабораторных методов диагностики ПМК (исследование испражнений методом ИФА на цитотоксин В). Необходим рациональный подход к назначению антибактериальных препаратов, четкие критерии их отмены.

Литература

1. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M Infect Control Hosp Epidemiol // Canadian Hospital Epidemiology Committee. 2002 Mar
2. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC Current Status of Clostridium difficile Infection Epidemiology // Clin Infect Dis. 2012 August 1;55 (Suppl 2): S65-S70
3. Surawicz CM, McFarland LV Pseudomembranous colitis: causes and cures// University of Washington, Seattle, Wash., USA Digestion. 1999 Mar-Apr;60 (2):91-100
4. З.А. Хохлова, Ю.М. Кириллова, Л.Ю. Золотухина, В.П. Миничев Псевдомембранозный колит в практике инфекциониста // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 17. С. 152-154

К статье

Колит, ассоциированный с *C. Difficile* (стр. 65–68).

Рисунок 1.

Схема применения анти-
бактериальных препаратов
и динамика заболевания

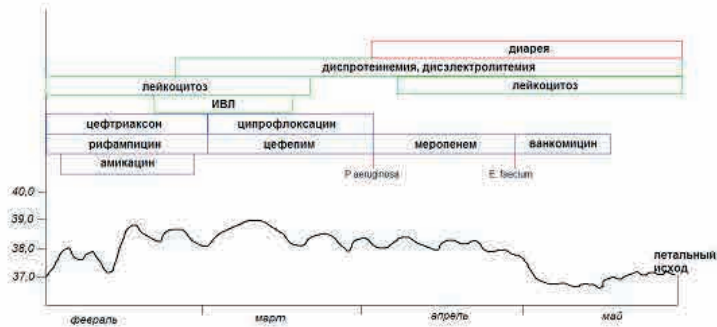


Рисунок 2.

Макропрепарат толстой
кишки

