

УДК 615.33+616.345

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.6 EDN: OSAPAV

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ© Дехнич Н.Н.¹, Скрипченко К.С.², Молотков А.О.¹, Андреева О.В.³, Тряпышко А.А.¹¹ Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской 28² Центральная районная больница Боровского района, Россия, 249010, Калужская область, Боровск, ул. 1 Мая 51, стр. 1³ Смоленский областной институт патологии, Россия, 214000, Смоленск, пр. Гагарина 27*Резюме*

Цель. Проанализировать клинический случай пациента М. 1970 года рождения с диагнозом «Псевдомембранозный колит».

Методика. Проведение опроса, физического обследования, ретроспективного анализа медицинской документации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования пациента М. 1970 года рождения с гистологически верифицированным диагнозом псевдомембранозный колит.

Результаты. В статье представлен клинический случай псевдомембранозного колита у пациента, перенесшего клиническую смерть. Пациент находился в кардиологическом стационаре г. Санкт-Петербурга для проведения реперфузионной операции по поводу инфаркта миокарда, где ему проводилась антибактериальная терапия. После выписки из кардиологического стационара пациент с ухудшением состояния госпитализирован в пульмонологический стационар г. Смоленска с диагнозом левосторонняя нижнедолевая пневмония, антибактериальная терапия продолжена. Состояние больного стремительно ухудшалось вплоть до развития инфекционно-токсического шока, переведен в отделение реанимации. Пациенту выполнена колоноскопия с последующим гистологическим исследованием биоптатов толстой кишки, в ходе которой верифицирован диагноз «Псевдомембранозный колит». После коррекции лечения состояние пациента значительно улучшилось.

Заключение. Псевдомембранозный колит является одним из тяжелых осложнений антибиотикотерапии. Своевременная диагностика и лечение инфекции *Clostridium difficile* может предотвратить серьезные осложнения антимикробной терапии.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, антибиотикотерапия, ванкомицин, *Clostridium difficile*

CLINICAL CASE: PSEUDOMEMBRANOUS COLITISDekhnich N.N.¹, Skripchenko K.S.², Molotkov A.O.¹, Andreeva O.V.³, Tryapysenko A.A.¹¹ Smolensk State Medical University, Krupskoy St., 28, Smolensk, 214019, Russia² Central Regional Hospital of Borovskiy district, Russia, 249010, Kaluga region, Borovsk, st. May 1, 51, str. 1³ Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To analyze the clinical case of patient M. born in 1970 with a diagnosis of pseudomembranous colitis.

Methods. Interview, physical examination of the patient, retrospective analysis of medical records, data from laboratory and instrumental investigation methods.

Results. The article presents a clinical case of pseudomembranous colitis in a patient who has undergone clinical death. The patient was in the cardiology department, where he underwent a reperfusion operation, followed by antibiotic therapy. The patient was discharged from the hospital. On the same day, the patient's condition worsened and he was hospitalized in a pulmonological department with a diagnosis of left-sided lower lobe pneumonia. Antibacterial therapy continued. The patient's condition rapidly

deteriorated up to infectious-toxic shock. The patient was transferred to the intensive care unit. The diagnosis of pseudomembranous colitis was verified by colonoscopy and examination of colon biopsies. After correction of the treatment, the patient's condition improved.

Conclusion. Pseudomembranous colitis is one of the severe complications of antimicrobial therapy. Early diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection can prevent serious complications of antimicrobial therapy.

Keywords: pseudomembranous colitis, antimicrobial therapy, vancomycin, *Clostridium difficile*

Введение

Псевдомембранозный колит – это воспалительное заболевание толстой кишки, преимущественно ассоциированное с инфекцией *Clostridium difficile* (*C. difficile*), проявляющиеся в виде возникновения диареи, лихорадки, боли в животе, лейкоцитоза и характеризующиеся выявлением при эндоскопическом исследовании плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых и/или кремовых наложений (псевдомембран) [2]. *C. difficile* – грамположительная, анаэробная палочка, которая широко представлена в желудочно-кишечном тракте человека и животных, а также в окружающей среде [1]. *C. difficile*-ассоциированные заболевания характеризуются значительным многообразием клинической картины: от диареи легкой степени до тяжелой диареи с осложнениями в виде тяжелого илеита, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока, перфорации кишки с последующим перитонитом. В мире наблюдается рост заболеваемости инфекцией *C. difficile* [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Колонизация кишечника *C. difficile* встречается у 5% взрослых и 15-70% младенцев, при этом у госпитализированных пациентов и в домах престарелых колонизация *C. difficile* в несколько раз выше [10]. Для развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний необходимо нарушение кишечной микробиоты с последующей колонизацией толстой кишки *C. difficile*. Ключевым фактором, нарушающим кишечную микробиоту, является прием антибактериальных препаратов. Прием клиндамицина, пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов способствует возникновению *C. difficile*-ассоциированных заболеваний, в том числе псевдомембранозного колита [9].

Методика

Проведение опроса, физического обследования, ретроспективного анализа медицинской документации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования пациента М. 1970 г.р. с гистологически верифицированным диагнозом «Псевдомембранозный колит».

Описание клинического случая

Пациент М., 1970 г.р., поступил в пульмонологическое отделение областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №1» г. Смоленска (ОГБУЗ КБ №1) с жалобами на повышение температуры тела до 38°C, выраженную общую слабость, редкий сухой кашель, периодически жидкий стул с примесью слизи до 3-5 раз в сутки.

Из анамнеза известно, что пациент страдает артериальной гипертензией более 10 лет, антигипертензивные препараты постоянно не принимает. Не курит, алкоголь не употребляет, в 2011 г. перенес острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка. Повторный острый инфаркт миокарда случился в апреле 2022 г., в связи с чем на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова проведена операция – аортокоронарное шунтирование правой ветви, задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии, маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви в условиях искусственного кровообращения и кардиоopleгии. Оперативное вмешательство прошло успешно, но в послеоперационном периоде развилось осложнение – кровотечение в зоне операционного поля и гемотампонада сердца, в связи с чем 27 апреля 2022 г. была проведена рестернотомия, открытый массаж сердца, ревизия, гемостаз,

устранение тампонады сердца и санация полости перикарда в условиях искусственного кровообращения. Во время проведения оперативного вмешательства пациент перенес клиническую смерть. В стационаре больной получал антибактериальную терапию: фосфомицин, меропенем и ванкомицин (продолжительность, дозы и кратность в выписном эпикризе не указаны), 20 мая 2022 г. был выписан с улучшением на амбулаторное долечивание. По возвращению в г. Смоленск общее состояние пациента ухудшилось, был госпитализирован в пульмонологическое отделение ОГБУЗ КБ №1.

При объективном осмотре состояние больного тяжелое за счет основной и сопутствующей патологии. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела $32,53 \text{ кг/м}^2$, распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное, оволосение по мужскому типу, температура тела $36,2^\circ\text{C}$. Кожные покровы бледные, сухие, чистые, тургор снижен, периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена, периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-мышечная система внешне не изменена. Дыхание через нос свободное, грудная клетка внешне не изменена, границы легких слева уменьшены за счет экссудативного плеврита. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослаблено в левом нижней отделе, выслушиваются сухие рассеянные хрипы, частота дыханий 18/мин. Прекардиальная область внешне не изменена, границы относительной сердечной тупости также не изменены. При аускультации сердца тоны ритмичны, шумов нет, частота сердечных сокращений 100/мин., артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Мочеиспускание нормальное, безболезненное, цвет мочи желтый. Стул жидкий, коричневый с примесью слизи до 5 раз в сутки.

При поступлении выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Состояние пациента было расценено как левосторонняя нижнедолевая пневмония, осложненная плевритом.

После госпитализации пациент был обследован по плану отделения: анализы крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, профиль глюкозы, прокальцитонинный тест, КЩС, лактат), анализы мочи (общий анализ мочи, альфа-амилаза мочи), анализ асцитической жидкости (на альфа-амилазу, микрофлору и чувствительность к антибиотикам), ПЦР мазок из носо- и ротоглотки на COVID-19, анализ плевральной жидкости (общий анализ, посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, цитологическое исследование), инструментальные методы исследования (ЭКГ в динамике, Эхо-КГ в динамике, МСКТ ОГК в динамике, МСКТ ОБП в динамике, УЗИ ОБП, почек, плевральных полостей в динамике, видеоколоноскопия с множественной биопсией).

В отделении пациент получал цефотаксим 2 г 2 раза в сутки внутривенно. На фоне лечения состояние пациента ухудшалось: диарея участилась до 7 раз в сутки, время от времени, в кале появлялась примесь алой крови, прогрессивно снижалась АД до 80/58 мм рт. ст., появились боли в эпигастриальной области, потливость. Для дальнейшего лечения пациент переведен в реанимационное отделение с диагнозом «Шок смешанной природы, тромбоэмболический синдром (на фоне гиповолемии)». Пациент осмотрен инфекционистом, хирургом, клиническим фармакологом, нефрологом, неврологом, кардиологом – в сочетанную патологию вынесен предварительный диагноз «Энтероколит сложного генеза (на фоне предшествующей антибактериальной терапии), дисбактериоз». Пациенту было проведено в динамике ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, плевральных полостей. Патологии внутренних органов брюшной полости не обнаружено, в брюшной полости выявлена свободная жидкость в большом количестве, а также жидкость в левом плевральном синусе до 1000 мл. Проведена плевральная пункция. В анализе плевральной жидкости выявлены: белок 28,4 г/л, положительная реакция Ривальта, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, эритроцитоз. По данным Эхо-КГ имело место дилатация левых камер сердца, в меньшей степени правого предсердия, правый желудочек не расширен, общая сократительная способность снижена за счет зон гипокинезии в области средних и верхушечных сегментов передней стенки и МЖП, в области нижней стенки. Также отмечены недостаточность II-III степени митрального и II степени трикуспидального клапанов, умеренная легочная гипертензия, «следы» жидкости в полости перикарда. В ходе видеоколоноскопии установлено, что слизистая осмотренных отделов толстой кишки тотально покрыта фибрином, связанным со слизистой. При попытках отделения от стенки кишки слизистая выражено кровоточит. В прямой и нижней трети сигмовидной кишки слизистая имеет «бугристый вид», в нижней трети прямой кишки (5 см от ануса) обнаружены два эпителиальных образования умеренной плотности, слизистая здесь не визуализируется за счет фибрина, выражено кровоточит при биопсии.

Для морфологического исследования фрагменты слизистой прямой кишки направлены в гистологическую лабораторию отделения клинической патологии №1 ОГБУЗ «СОИП». После фиксации в 10% формалине и стандартной гистологической проводки, препараты окрашены гематоксилином и эозином. Были выявлены микроскопические изменения разной степени выраженности в исследованных фрагментах. Практически во всех срезах имел место некроз эпителия верхних отделов крипт со скоплением фибрина и большого количества полиморфноядерных лейкоцитов в данных зонах (рис. 1). Повреждение часто распространялось на несколько крипт, где также видны зоны некроза эпителия, слой слизи, фибрина с примесью полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности. Собственная пластинка слизистой отечна с полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией, отдельные железы или группы желез кистозно расширены за счет накопления фибрина в их просвете. Эпителий желез десквамирован (рис. 2, 3). Также имелись зоны диффузного повреждения слизистой прямой кишки – слизистая пропитана фибрином, обильно инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами, железы кистозно расширены, без эпителиальной выстилки, в просвете характерный фибринозный экссудат (рис. 4).

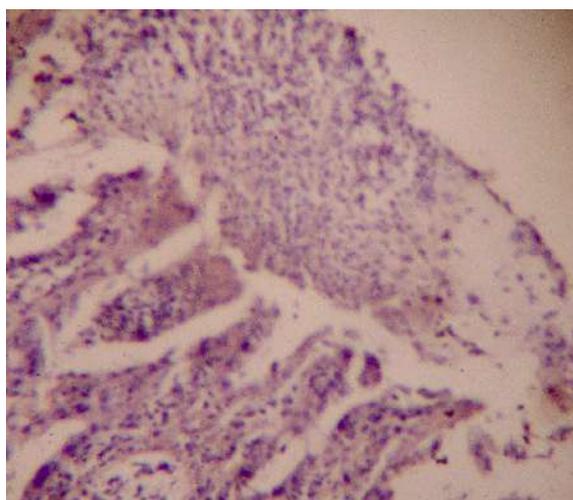


Рис. 1. Некроз эпителия верхних отделов крипт, обилие нейтрофилов и фибрина в зоне повреждения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

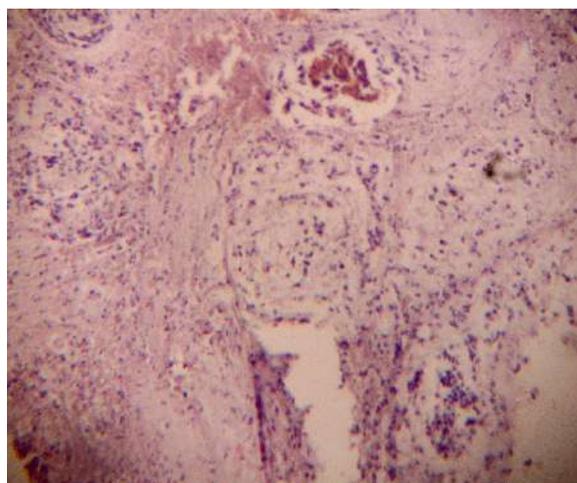


Рис. 2. Некроз нескольких крипт, обилие фибрина и полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности слизистой и в просвете желез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

По результатам лабораторных методов обследования отмечались значимые отклонения от нормы: повышение Д-димера до 6,64 мг/л, СРБ до 642,4 мг/л, креатинина крови до 439 ммоль/л, прокальцитонина более 10 нг/мл, лейкоцитов $22,13 \times 10^9$ /л, альфа-амилазы мочи 777 г/л, диастазы крови до 207,1 г/л, снижение общего белка крови до 42,5 г/л (альбумина до 17,4 г/л), анемия (эритроциты $3,16 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 93 г/л), тромбоцитопения (111×10^9 /л) и электролитные

нарушения. При исследовании кала – роста патогенных энтеробактерий выявлено не было. Анализы кала на дизентерийную группу, тифопаратифозную группу – отрицательны. Проведен антигенный тест кала на токсин А и токсин В *C. difficile* – результат положительный.

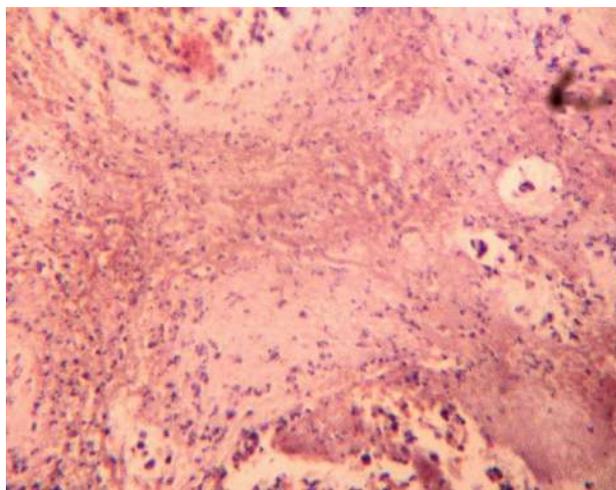


Рис. 3. Выраженный отек, воспалительная инфильтрация, обилие фибрина в зонах повреждения крипт. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

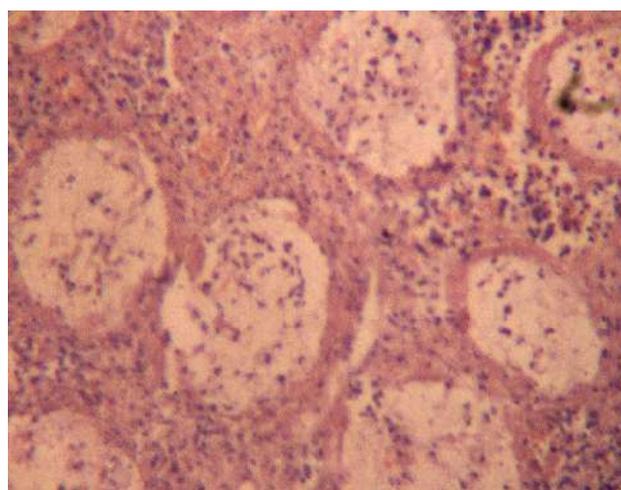


Рис. 4. Некроз слизистой прямой кишки, малоструктурные железы с фибринозным экссудатом в просвете. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Для определения дальнейшей тактики ведения был собран консилиум, пациенту, с учетом данных гистологического исследования, установлен диагноз «*C. difficile*-ассоциированная болезнь, осложненное течение. Псевдомембранозный колит. Полиорганная недостаточность». В соответствии с клиническим диагнозом рекомендованы ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки внутрь и 500 мг 4 раза в сутки в клизмах, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки внутрь, продолжить смекту, пробиотики, ввести свежзамороженную плазму до 1 литра в сутки под контролем гемодинамических и лабораторных показателей.

На фоне лечения гемодинамика стабилизировалась, пациент стал обходиться спустя 10 дней терапии без инотропной поддержки, но сохранялась гипопроteinемия, коагулопатия, частота стула до 6 раз в сутки. Отмечались значимые улучшения лабораторных показателей: СРБ 16,5 мг/л, креатинин крови 109 ммоль/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл, лейкоциты $3,2 \times 10^9$ /л, диастаза крови до 147,2 г/л, общий белок крови 50,6 г/л, эритроциты $3,49 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 105 г/л, тромбоциты 121×10^9 /л, натрий 146 ммоль/л, хлор 100,0 ммоль/л, калий 4,07 ммоль/л, ПТИ 70,0%, ПТВ 12,5 сек, МНО 1,16, АЧТВ 25,6 сек. Для дальнейшего лечения и обследования пациент переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Обсуждение клинического случая

Как известно, основным фактором риска развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний является длительная антибактериальная терапия и, как ее следствие, угнетение облигатной анаэробной микрофлоры кишечника. Есть данные о том, что в период приема антибактериальных препаратов и в течение 4-х недель после их отмены риск *C. difficile*-ассоциированных заболеваний повышается в 8-10 раз, в последующие 2 месяца в 3 раза [10]. В случае пациента М. антибактериальная терапия по объективным причинам была длительной, что вероятно и послужило основным фактором колонизации толстого кишечника *C. difficile* с последующим развитием псевдомембранозного колита. Колонизируя слизистую кишечника, *C. difficile* выделяет токсины, такие как белковые экзотоксины, а также токсин А и токсин В. Токсичные субстанции обладают цитотоксической активностью, вызывают гибель энтероцитов, а также способствуют повышению сосудистой проницаемости, что стимулирует выделение жидкости в просвет кишечника и нарушает барьерную функцию слизистой. Воспалительный экссудат представляет собой смесь фибрина, слизи и некротического детрита, плотно прилегая к участкам повреждения слизистой, формирует так называемые псевдомембраны [9]. Воспалительные изменения, как правило, ограничиваются слизистой толстой кишки, тонкая кишка в процесс вовлекается редко. Клиническая картина псевдомембранозного колита у данного пациента стремительно нарастала, вплоть до появления признаков инфекционно-токсического шока. С помощью объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования, были исключены заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной системы. По данным видеокolonоскопии с биопсией и последующим гистологическим исследованием фрагментов толстой кишки клинический диагноз был подтвержден. В ходе гистологического исследования в слизистой оболочке прямой кишки были выявлены изменения, характерные для псевдомембранозного колита: некроз эпителия крипт, массивные скопления фибрина, муцина и нейтрофилов (структурная основа псевдомембран) в поверхностных слоях собственной пластинки, повреждение и расширение крипт за счет накопления воспалительного экссудата. После верификации клинического диагноза назначена схема лечения для осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации: ванкомицин и метронидазол внутрь в комбинации с ванкомицином per rectum [2]. В процессе лечения состояние пациента прогрессивно улучшалось: стабилизировались показатели гемодинамики, оксигенации, лабораторные показатели крови.

Заключение

Пациенты, получавшие antimicrobные препараты (цефалоспорины, а также ванкомицин), имеющие тяжелую сопутствующую патологию, длительно пребывающие в стационаре, имеют высокий риск развития инфекции *C. difficile*. Впервые возникшая необъяснимая диарея с жидким стулом ≥ 3 раза в сутки в течение 24 часов у таких больных требует тестирования на *C. difficile* в кале доступным методом. В пользу тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни и развития псевдомембранозного колита свидетельствует гипотензия или шок, что требует назначения ванкомицина 500 мг 4 раза в сутки внутрь в комбинации с ректальным введением ванкомицина 500 мг на 100 мл 0,9% NaCl и внутривенным или оральным назначением метронидазола 250-500 мг 3 раза в сутки.

Особенностью данного клинического случая является быстрое прогрессирование заболевания с необходимостью лечения пациента в отделении интенсивной терапии. Своевременно установленный диагноз с выявлением этиологического фактора развития гиповолемического шока привел к успешному выбору необходимой схемы лечения и стабилизации состояния пациента, что позволило избежать субтотальную колэктомия.

Литература (references)

1. Дорофеев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2011. – Т.3, №375. – С. 5-8. [Dorofeev A.E., Dyadyk E.A., Rassokhina O.A. *Novosti mediciny i farmacii. Gastroenterologiya. News of Medicine and Pharmacy. Gastroenterology.* – 2011. – V.3, N375. – P. 5-8. (in Russian)]

2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.26, №5. – С. 56-65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V. i dr. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2016. – V.26, N5. – P. 56-65 (in Russian)]
3. Burke K.E., Lamont J.T. Clostridium difficile infection: a worldwide disease // Gut and Liver. – 2014. – V.8. – P. 1-6.
4. Kim Y.S., Han D.S., Kim Y.H., et al. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study // Epidemiology and Infection. – 2013. – V.141. – P.189-194.
5. Kuijper E.J., Coignard B., Tüll P. ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe // Clinical Microbiology and Infection. – 2006. – V.12. – P. 2-18.
6. Lee J.H., Lee S.Y., Kim Y.S., et al. The incidence and clinical features of Clostridium difficile infection; single center study // The Korean Journal of Gastroenterology. – 2010. – V.55. – P. 175-182.
7. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile // The New England Journal of Medicine. – 2005. – V.353. – P. 2433-2441.
8. Pépin J., Valiquette L., Alary M.E., et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity // Canadian Medical Association Journal. – 2004. – P. 171:466-472.
9. Farooq P. D., Urrunaga, N. H., Tang, D. M., von Rosenvinge, E. C. Pseudomembranous colitis // Disease-a-month. – 2015. – V.61, N.5. – P. 181-206.
10. Leffler D. A., Lamont J.T. Clostridium difficile Infection // The New England journal of medicine. – 2015. – V.373, N.3. – P. 287-288.

Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Скрипченко Кристина Станиславовна – врач-терапевт терапевтического отделения ГБУЗ КО «ЦРБ Боровского района». E-mail: kristina.skripchenko2011@yandex.ru

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Андреева Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической патологии №1 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: a9043652916@yandex.ru

Тряпшико Андрей Андреевич – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dron9412@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.