

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Грибок А.С., Сокольчук Д.И., А.В. Большов

Белорусский государственный медицинский университет,
2-я кафедра хирургических болезней, г. Минск

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, токсины А, В.

Резюме: в работе представлены результаты ретроспективного исследования случаев псевдомембранозного колита, изучены факторы, приведшие к его развитию, клиническая картина, диагностика, лечение и его эффективность.

Resume: the scientific work contains the results of a retrospective research of cases of pseudomembranous colitis, the factors that led to its development, the clinical picture, diagnostic, treatment and its effectiveness.

Актуальность. После открытия антибиотиков стало возможным лечение бактериальных инфекций, что позволило спасти миллионы жизней. Сегодняшнюю медицину невозможно представить без противомикробных препаратов. Однако можно отметить и отрицательные аспекты терапии антибиотиками, одним из которых является Псевдомембранозный колит, *Cl. difficile*-ассоциированная инфекция, или антибиотик-ассоциированная диарея.

Псевдомембранозный колит (ПМК) – относительно редкое и угрожающее жизни пациента заболевание. В последнее десятилетие частота и тяжесть инфекции *Cl. difficile* увеличилась во многих странах мира. С одной стороны, это может быть связано с проведением нерациональной и бесконтрольной антибиотикотерапии как внутригоспитально, так и внебольнично, а с другой, с усовершенствованием методов диагностики. Особое значение это заболевание имеет в случае, когда прием антибиотиков является для пациента единственным способом лечения. Тогда врачу предстоит сделать выбор: либо отменить антибиотикотерапию – единственный «путь» лечения, либо продолжить, но с риском для пациента. К сожалению, многие практикующие врачи не ассоциируют целый ряд клинических проявлений непосредственно с *Cl. difficile*-инфекцией, что является следствием недостаточных знаний и часто приводит к гиподиагностике инфекции, а также позднему назначению или отсутствию назначения адекватного лечения. В итоге, осложняя течение основного заболевания, ПМК может привести к смерти.

Проблема ПМК касается не только врачей-инфекционистов, с ней могут сталкиваться и врачи других профилей, в том числе и хирурги. В нашем исследовании мы постарались актуализировать тему «Псевдомембранозного колита», чтобы врачи помнили об этом грозном заболевании.

Цель: установить взаимосвязь между приёмом антибиотиков и развитием псевдомембранозного колита; определить другие факторы, которые могут привести к его возникновению; изучить характерные особенности клинической картины псевдомембранозного колита, оценить эффективность возможных методов его диагностики и лечения.

Задачи: 1. Изучить объем и характер предшествующей антибиотикотерапии пациентов с псевдомембранозным колитом; 2. Рассмотреть основные клинические проявления ПМК; 3. Оценить результаты лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с псевдомембранозным колитом; 4. Провести анализ результатов лечения пациентов с ПМК.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 49 пациентов с диагнозом Псевдомембранозный колит, которые находились на лечении в Учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска» в период с 2017 г. по 2019 г. Критерием отбора стал Псевдомембранозный колит в клиническом диагнозе пациента. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. С 2018 года в бактериологической лаборатории Учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» появилась возможность проводить бактериологическое исследование кала на обнаружение токсинов *Cl. difficile*. В результате наблюдается динамика увеличения числа пациентов с диагностированным ПМК в период с 2017 г. по 2019 г. (рисунок 1).



Рис. 1 – Количество пациентов в УЗ ГК «БСМП г. Минска» с диагнозом ПМК в период с 2017 г. по 2019 г.

Среди отобранных пациентов мужчины составляют 34.69 % (17 из 49), женщины – 65.31 % (32 из 49). Частота развития ПМК выше у женщин. Фактором риска также является возраст старше 50 лет, что связано с возрастными изменениями микробиома кишечника и ослаблением иммунитета.

В ходе исследования было выявлено, что у отобранных пациентов в анамнезе есть применение следующих групп антибиотиков: цефалоспоринов, фторхинолонов, карбапенемов, аминопенициллинов, макролидов (рисунок 2).



Рис. 2 – Группы антибактериальных препаратов, применение которых наиболее часто приводит к развитию ПМК

Большинство пациентов принимали антибиотики последовательно (раздельно),

у части пациентов отмечается комбинированное (одновременное) применение (рисунок 3).

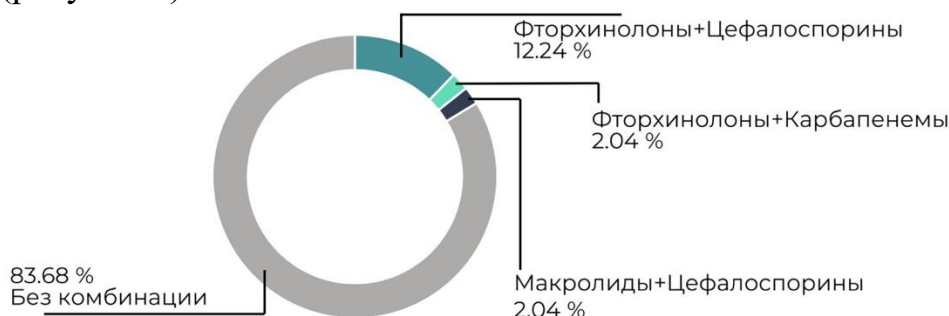


Рис. 3 – Комбинированное применение антибиотиков пациентами

Средняя длительность применения антибактериальных препаратов в исследуемой группе – 12 дней. Выявлено, что развитие псевдомембранозного колита возможно при любом способе применения антибиотика и не зависит от кратности приема.

Пациентам с псевдомембранозным колитом свойственна характерная клиническая картина. Различные клинические признаки встречаются с разной частотой (таблица 1). Основной клинический признак, позволяющий заподозрить ПМК – это многократная и длительная диарея. При изучении историй болезни нами было замечено, что у некоторых пациентов перед возникновением неоформленного, жидкого стула наблюдалась задержка стула.

Таблица 1 – Клинические признаки ПМК и частота их встречаемости

Клинические проявления	Количество пациентов, %
Частый (до 10 раз, а при тяжелых формах до 20 -30 раз в сутки) водянистый стул	93,88
Лихорадка (до 39,0°C), интоксикационный синдром	77,55
Болезненность по ходу толстой кишки	57,14
Вздутие живота	53,06
Патологические примеси в стуле (кровь, слизь)	22,44
Задержка стула перед возникновением диареи	16,33

57.14 % пациентов перед развитием ПМК были в тяжелом состоянии (находились в отделении реанимации и интенсивной терапии).

Для наиболее точной диагностики *Cl. difficile*-ассоциированной диареи проводят бактериологическое исследование кала с целью обнаружения токсинов (рисунок 4), а также проводят исследование всей толстой кишки – тотальную колоноскопию.



Рис. 4 – Токсины, обнаруженные у пациентов с ПМК

Токсины А, В и бинарный токсин являются ведущими факторами патогенности *Cl. difficile*. Токсины А и В опосредованно повреждают слизистую оболочку толстой кишки, приводя к образованию язв, некрозов, васкулитов, кровоизлияний. Около 10% штаммов *Cl. difficile*, отличающиеся повышенной вирулентностью, продуцируют бинарный токсин, который вызывает дезорганизацию цитоскелета, ведёт к гибели клетки, а также усиливает колонизацию *Cl. difficile*. Однако в ряде случаев псевдомембранозного колита токсины в кале обнаружить не удастся. В общем анализе крови (ОАК) отмечается общевоспалительный процесс, в биохимическом анализе крови (БАК) – водно-электролитные нарушения. Лабораторные обследования (ОАК, БАК) неспецифичны в постановке диагноза и лишь косвенно указывают на наличие ПМК, позволяют судить о тяжести состояния пациента.

Копрограмма: кал неоформленный, водянистый, большое количество лейкоцитов, наличие псевдомембран, возможно наличие патологических примесей (кровь, слизь).

Наиболее информативный инструментальный метод диагностики ПМК – колоноскопия. Выявляется бугристая, разрыхленная, отечная, гиперемированная слизистая оболочка. На ней беловато-желтые псевдомембранозные бляшки диаметром от 0,2 до 1,5 см, склонные к слиянию, фокальные некрозы и глубокие язвы. Псевдомембраны – мягкие, плотно спаянные с подлежащими тканями образования; при попытке отделить их от слизистой оболочки появляется кровотечение (рисунок 5).



Рис. 5 – Эндоскопическая картина слизистой толстой кишки пациентов с ПМК

Дополнительными методами диагностики являются гистологическое исследование биоптата, компьютерная томография, эхография.

Препараты выбора для этиотропного лечения ПМК: Ванкомицин, Метронидазол, – но чаще используется Ванкомицин (рисунок 6).

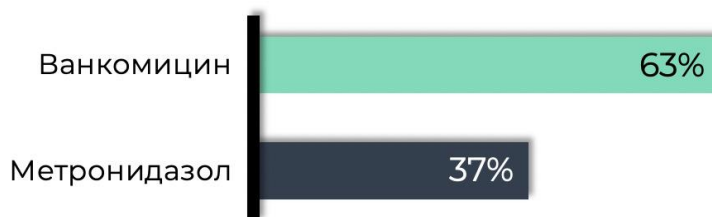


Рис. 6 – Удельный вес антибиотиков, используемых в лечении ПМК

Лечение проводилось в основном комбинированно, также имеет место монотерапия (рисунок 7).

Основной путь введения препаратов – внутрь (65,38 %). У 23,08 % Метронидазол вводился внутривенно. У 3,85 % пациентов Ванкомицин вводился внутривенно, что неправильно, т.к. при ПМК Ванкомицин принимают строго перорально (из-за плохой биодоступности создается высокая концентрация препарата в толстой кишке). При тяжелой форме ПМК и невозможности перорального приема антибиотиков препаратом выбора являлся Метронидазол, который вводился внутривенно. Возможно введение препаратов путем лекарственных клизм (7,69 %).

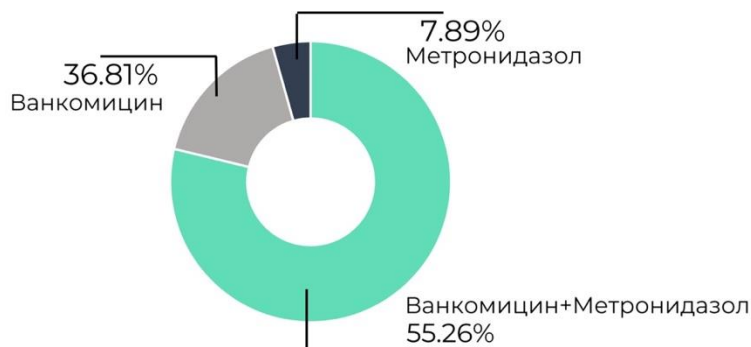


Рис. 7 – Доля монотерапии и комбинированного применения антибиотиков при лечении ПМК

В результате возникновения ПМК как осложнения основного заболевания, несмотря на проводимое лечение, существует летальность. 65,31 % пациентов выписаны с улучшением; 34,69 % – умерло.

Таким образом, ПМК – это остро протекающее инфекционно-воспалительное заболевание с поражением преимущественно толстой кишки в результате ее избыточной колонизации *Cl. difficile* и повреждением продуцируемыми ею токсинами слизистой оболочки с формированием на ней характерных трудноотделяемых фибриновых наложений (псевдомембран). Сопровождается заболевание длительной, многократной, профузной диареей и интоксикацией.

Выводы: 1. Частота выявления псевдомембранозного колита как осложнения антибиотикотерапии ежегодно растет; 2. Осложнение в большинстве случаев развивается при проведении терапии следующими группами антибактериальных препаратов: цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы; 3. Факторами риска являются возраст (старше 50 лет), пол (чаще женщины), тяжелое состояние пациента и длительное его пребывание в стационаре; 4. Наиболее информативными методами диагностики являются выявление токсинов *Cl. difficile* в кале, колоноскопия с гистологическим исследованием слизистой толстой кишки; 5. Псевдомембранозный колит, осложняя клиническое течение основного заболевания, в 35% случаев приводит к неблагоприятному исходу.

Литература

1. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients [Электронный ресурс] / World J Emerg Surg. – Электрон. дан.: США, 2019. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3> (дата обращения: 21.03.20).

2. Черенькая, Т. В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы) / Т. В. Черенькая // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – No 1. – С. 33–39.

3. Захарова, Н. В. Псевдомембранозный колит: патогенез, профилактика, лечение / Н. В. Захарова, Т. С. Филь // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – No 12. – С. 87–91.