

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОМ КОЛИТЕ НА ФОНЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Дорошевич К.Н., Гертман В.Д., Дегтярёва Е.И., Тищенко Г.В.

Гомельский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Гомель

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит, антибиотик-ассоциированная диарея, патоморфологические изменения.

**Резюме:** патоморфологические особенности поражения толстого кишечника при псевдомембранозном колите (ПМК) заключаются в: образовании множественных бляшковидных наложений серо-бурого цвета, а также эрозий под фибрином в виде снежных шапок.

Такие группы антибактериальных препаратов, как цефалоспорины I-III поколения, фторхинолоны, аминогликозиды и макролиды в большей степени приводят к развитию ПМК.

**Resume:** pathomorphological features of colonic lesions in pseudomembranous colitis (PMC) are as follows: formation of multiple plaque-like deposits of gray-brown color, as well as erosions under the fibrin in the form of snow caps.

Such groups of antibacterial drugs as first- and third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides and macrolides lead to the development of PMC to a greater extent.

**Актуальность.** *Clostridium difficile* – микроорганизм, токсинообразующие штаммы которого являются основным возбудителем госпитальных колитов, в том числе и наиболее грозного из них – псевдомембранозного колита. *C.difficile* выявляют при бактериологическом исследовании у 1 - 3% здоровых лиц и более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию.

*C.difficile* продуцирует несколько различных токсинов, наиболее изученными являются токсин А (энтеротоксин), инициирующий повреждение колоноцитов и вызывающий диарею, и токсин В (цитотоксин), предположительно ответственный за цитопатогенное действие и развитие энцефалопатии у больных с псевдомембранозным колитом.

Патоморфологические изменения при ПМК выявляются преимущественно в толстой кишке. Протяженность поражения вариабельна: чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке, но нередки случаи тотального поражения толстой кишки. Макроскопическая картина слизистой при *C.difficile*-ассоциированном колите может выглядеть, в зависимости, от тяжести заболевания следующим образом: неизменная при визуальном осмотре слизистая; незначительная эритема и отек слизистой; выраженная эритема, зернистость, отечность, появление геморрагий; образование псевдомембран.

Гистологически при ПМК выявляется отек подслизистого слоя толстой кишки, круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки и фокальные экстравазаты эритроцитов [1].

**Цель:** изучить патоморфологические особенности поражения различных отделов толстого кишечника при ПМК, а также степень активности и генерализации

воспалительного процесса по данным инструментальных и лабораторных методов исследования.

**Задачи:** 1. Изучить патоморфологические особенности поражения различных отделов толстого кишечника при ПМК; 2. Определить основные группы антибактериальных препаратов, на фоне применения которых развивается ПМК; 3. Оценить степень активности и генерализации воспалительного процесса при ПМК.

**Материал и методы.** Материалы исследования – 16 стационарных карт пациентов с подтверждённым диагнозом псевдомембранозный колит, проходивших лечение в период с января 2020г. по август 2021г. на базе учреждений здравоохранения “Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи” и “Гомельская областная клиническая больница”. Метод исследования – статистическая обработка данных с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 13.5 и «Microsoft Excel 2016».

Сравнение между группами качественных показателей проводилось с помощью критерия Фишера,  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна — Уитни (U), t-критерия Стьюдента. Различия между анализируемыми группами считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Более 90% инфекций, вызванных *C. difficile*, возникают после или во время лечения антибиотиками. Антибиотики действуют, разрушая нормальную флору толстой кишки, позволяя *C. difficile* из эндогенного или экзогенного происхождения обосноваться в толстой кишке и размножиться.

16 пациентам, длительно принимающим антибактериальные препараты и находящимся на лечении на базах учреждений здравоохранения “Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи” и “Гомельская областная клиническая больница” в период с января 2020г. по август 2021г был поставлен диагноз ПМК.

ПМК наблюдался наиболее часто при приёме следующих групп антибактериальных препаратов: цефалоспорины I-III поколения (цефазолин, цефатоксим, цефтриаксон) – 62,5% (10 случаев); фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) – 37,5% (6 случаев); аминогликозиды (гентамицин, амикацин) – 25% (4 случая); макролиды (азитромицин) и карбапенемы (меропенем, имипенем) – по 18,75% (3 случая) соответственно.

В процессе исследования были изучены заключения фиброколоноскопии (ФКС), которая проводилась обследуемым, и выделены основные группы патоморфологических изменений толстого кишечника: 1. Тотальное поражение толстого кишечника – слизистая всех отделов толстого кишечника на всём протяжении отёчна, гиперемирована с множественными бляшковидными наложениями 4-8мм серо-бурого цвета, сливающимися и покрывающими всю поверхность слизистой, с геморрагическим пропитыванием, множественными эрозиями под фибрином в виде снежных шапок, внутрислизистыми кровоизлияниями. Гаустры сглажены. Сосудистый рисунок не просматривается (7 человек, 4 – женского пола; 3 – мужского).

2. Сегментарное поражение толстого кишечника (прямая и сигмовидная кишка) – слизистая прямой и сигмовидной кишки отёчная, очагово гиперемирована, в осмотренных отделах отмечаются множественные белесоватые участки некроза слизистой

от точечных до 2-3мм, также внутрислизистые кровоизлияния и мелкие эрозии слизистой. Сосудистый рисунок размыт (3 человека, 2 – женского пола; 1 – мужского).

3. Сегментарное поражение толстого кишечника (от восходящей ободочной кишки до прямой) – слизистая на протяжении от восходящей ободочной кишки до прямой эластичная, отёчная, очагово гиперемирована, сосудистый рисунок не прослеживается. На слизистой имеются белесоватые наложения округлой формы, эрозированные участки, покрытые фибрином в виде "шапок" желтого цвета (6 человек, 4 – женского пола, 2 – мужского).

Также нами была определена степень активности и генерализации воспалительного процесса с помощью лабораторных показателей. Данные сравнивали среди представителей мужского и женского пола. Каждая группа в зависимости от полового диморфизма была представлена тотальным (Группа 1 – Г1) и сегментарным (Группа 2 – Г2) поражением толстого кишечника.

**Табл. 1.** Лабораторные показатели активности и генерализации процесса, рассчитанные с помощью “Statistica” 13.5 среди пациентов женского пола

Параметры	1 группа			2 группа			Показатель значимости (p; Z; t)
	Минимальное значение (min)	Максимальное значение (max)	Среднее значение (mean)	Минимальное значение (min)	Максимальное значение (max)	Среднее значение (mean)	
Лейкоциты	6	14,5	11,5	7,87	19,2	12,5	P=0,03; Z=-0,12
Нейтрофилы палочкоядерные	1	14	7,75	6	52	21	P=0,02; t=-1,32
Нейтрофилы сегментоядерные	63	94	74,3	19	90	57,6	P=0,04; Z=0,73
Лимфоциты	2	30	12,75	2	19	11,6	P=0,9; Z=-0,12
Мочевина	3,3	3,9	3,53	2,5	12,6	6,9	P=0,15; t=-1,63
Креатинин	73,5	105	90,13	69	120	87,8	P=0,84; t=0,2
Билирубин общий	3,1	8,7	6,58	7,6	27	17,4	P=0,05; t=-2,29
АлАТ	22	47	33,75	9	83	44	P=0,01; Z=0,05
АсАТ	22	29	25,75	19	75	44,2	P=0,01; Z=-1,35

**Табл. 2.** Лабораторные показатели активности и генерализации процесса, рассчитанные с помощью “Statistica” 13.5 среди пациентов мужского пола.

Параметры	1 группа	2 группа
-----------	----------	----------

	min	max	mean	min	max	mean	Показатель значимости (p; Z)
Лейкоциты	7,1	16,5	11	3,08	18,9	10,37	P=0,86; Z=0,18
Нейтрофилы палочко-ядерные	1	14	7,3	2	8	5,75	P=0,01; Z=0,05
Нейтрофилы сегментоядерные	46	77	65,7	10	93	64,3	P=0,05; Z=-0,18
Лимфоциты	7	26	14,7	3	34	13,3	P=0,87; Z=0,18
Мочевина	3,6	16,4	7,87	2,9	14	8,35	P=0,01; Z=0,05
Креатинин	101,5	121	112,5	66,5	101,5	81,5	P=0,08; Z=1,77
Билирубин общий	4,5	16	8,4	6,5	16,4	11,08	P=0,38; Z=-0,88
АлАТ	6	45	21,7	20	50	32,75	P=0,38; Z=-0,88
АсАТ	14	53	22,4	16	50	36,25	P=0,38; Z=-0,88

Активность воспалительного процесса можно оценить по таким лабораторным данным, как лейкоциты, палочко- и сегментоядерные нейтрофилы, и лимфоциты. По данным таблицы 1 статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) имели следующие показатели: лейкоциты ( $p=0,03$ ;  $Z=-0,12$ ), палочко- и сегментоядерные нейтрофилы ( $p=0,02$ ;  $Z=-1,32$ ;  $p=0,04$ ;  $Z=0,73$  соответственно). Данные результаты подтверждают наличие у обследованных пациентов бактериальной инфекции; показатель количества лимфоцитов, указывающий на вирусную инфекцию, статистической значимости не имел ( $P=0,9$ ;  $Z=-0,12$ ).

По данным таблицы 2 статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) имели следующие показатели: палочко- и сегментоядерные нейтрофилы ( $p=0,01$ ;  $Z=0,05$ ;  $p=0,05$ ;  $Z=-0,18$  соответственно). Показатель количества лимфоцитов, указывающий на вирусную инфекцию, статистической значимости не имел ( $p=0,87$ ;  $Z=0,18$ ).

О степени генерализации воспалительного процесса и степени поражения печени и почек можно судить по результатам исследования АлАТ, АсАТ, общего билирубина, креатинина и мочевины. Статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) имели следующие показатели: исходя из таблицы 1 – АлАТ ( $p=0,01$ ;  $Z=0,05$ ), АсАТ ( $p=0,01$ ;  $Z=-1,35$ ), общий билирубин ( $p=0,05$ ;  $t=-2,29$ ); исходя из таблицы 2 – мочевина ( $p=0,01$ ;  $Z=0,05$ ), креатинин ( $p=0,08$ ;  $Z=1,77$ ). Данные результаты доказывают наличие генерализованного воспалительного процесса и патологических изменений со стороны печени (Таб.1) и почек (Таб.2).

**Выводы:** в процессе проведенного исследования нами было установлено: 1. ПМК наблюдается наиболее часто при приеме следующих групп антибактериальных препаратов – цефалоспорины I-III поколения (цефазолин, цефатоксим, цефтриаксон) – 62,5%; фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) – 37,5%; аминогликозиды

(гентамицин, амикацин) – 25%; макролиды (азитромицин) и карбапенемы (меропенем, имипенем) – по 18,75% соответственно. 2. Патоморфологические особенности поражения толстого кишечника при ПМК заключаются в – отёке и набухании слизистой оболочки толстой кишки, образовании множественных бляшковидных наложений серо-бурого цвета, множественных эрозий под фибрином в виде снежных шапок, внутрислизистых кровоизлияний и отсутствии видимого сосудистого рисунка. 3. Среди лабораторных показателей активности и генерализации воспалительного процесса наибольшую статистическую значимость имеют: исходя из таблицы 1 – АлАТ ( $p=0,01$ ;  $Z=0,05$ ), АсАТ ( $p=0,01$ ;  $Z=-1,35$ ), общий билирубин ( $p=0,05$ ;  $t=-2,29$ ); исходя из таблицы 2 – мочевины ( $p=0,01$ ;  $Z=0,05$ ), креатинин ( $p=0,08$ ;  $Z=1,77$ ). Данные результаты доказывают наличие генерализованного воспалительного процесса и патологических изменений со стороны печени (по данным таблицы 1) и почек (по данным таблицы 2).

#### Литература

1. Ерюхин И.А. Псевдомембранозный колит и “кишечный сепсис” – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками / И.А. Ерюхин, С.А. Шляпников, В.Ф. Лебедев, Г.А. Иванов // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 1997. – №2. – С. 108-111.