

Псевдомембранозный колит

Белорусский государственный медицинский университет

УЗ 6-я ГКБ, г. Минск

Псевдомембранозный колит (ПМК; колит, ассоциированный с приемом антибиотиков) – это острое инфекционное заболевание кишечника, вызванное *Clostridium difficile* и развившееся как осложнение антибактериальной терапии. Казалось вполне логичным, что термин ПМК мог появиться после внедрения в клиническую практику антибиотиков. Однако парадоксом данной проблемы является то, что ПМК впервые был описан задолго до открытия антибиотиков. В 1893 г американский хирург Финней (цит. По В.А. Малову) описал случай развития тяжелой диареи, закончившийся смертью 22-летней женщины после операции на желудке. На аутопсии в кишечнике обнаружены образования, описанные как «дифтеритические мембраны», что собственно и предопределило введение термина «псевдомембранозный колит» (7).

Эпидемиология. *Clostridium difficile* (Cd) широко распространена в природе и обнаруживается в почве, речной и морской воде. Благодаря способности к спорообразованию Cd может долго (несколько месяцев) сохранять свою жизнеспособность во внешней среде. Домашние кошки и собаки в 20–40% случаев могут быть носителями Cd. Тем не менее, эпидемиологи считают, что инфицирование людей, как правило, происходит в условиях больничной среды. Установлено, что культура Cd может высеваться с различных объектов больничной среды, включая пол, стены, постельные принадлежности, с рук медицинского персонала (7). Носительство Cd у взрослых обнаруживается примерно в 3% случаев, а асимптоматическое носительство у госпитализированных пациентов, получающих антибактериальную терапию, достигает 20%. Обязательное условие для формирования носительства у людей – нарушение состава нормальной эндогенной микрофлоры толстой кишки. Неизменная нормальная эндогенная микрофлора способна эффективно ингибировать колонизацию кишечника Cd. Наиболее значимым фактором риска развития ПМК служит предшествующая антибактериальная терапия, приводящая к нарушению биоценоза кишечника (4, 5, 9).

Распространенность ПМК точно не установлена, так как диагностируют в основном тяжелые формы заболевания, заканчивающиеся нередко летальным исходом, а легкие, стертые, атипичные случаи часто остаются нераспознанными. Тем не менее считают, что возможным осложнением антибиотикотерапии является диарея, которая наблюдается у 25% пациентов, принимавших антибиотики перорально. В большинстве случаев она протекает легко, проходит самостоятельно после прекращения курса антибиотикотерапии, при этом никаких диагностических или лечебных мероприятий не требуется (2).

Этиология. Установлено, что возбудителем ПМК является грамположительная спорообразующая анаэробная бактерия – *Clostridium difficile* (трудная клостридия) с фекально-оральным механизмом передачи. Этиологическая роль Cd доказана рядом фактов. Cd закономерно выделяется в большом количестве у больных ПМК. Из кала выделяются также токсины, продуцируемые Cd.

Элиминация возбудителя из кишки под влиянием метронидазола и ванкомицина совпадает с клиническим улучшением и даже выздоровлением. Имеется экспериментальная модель ПМК на хомяках, когда заражение *Cd* вызывало развитие колита с образованием псевдомембран (13, 14, 16).

Риск развития ПМК выше при пероральном длительном приеме антибиотиков, но иногда и однократный прием препарата может привести к появлению ПМК (5, 6).

Заболевание возникает при приеме почти всех антибиотиков (в первую очередь ампициллина, линкомицина, клиндамицина, цефалоспоринов III поколения) за исключением ванкомицина и стрептомицина. Под влиянием антибиотиков широкого спектра действия происходит угнетение роста нормальной кишечной микрофлоры. Если при этом *Cd* резистентна к применявшимся антибиотикам начинается безудержное размножение этих бактерий и колонизация ими просвета толстой, а иногда и тонкой кишки (10, 15).

Патогенез. Патогенные штаммы *Cd* продуцируют эндотоксин А и цитотоксин В. Эндотоксин А повышает сосудистую проницаемость, вызывает секреторную диарею, лихорадку, иногда судороги. Токсин В оказывает выраженное цитотоксическое действие. Оба токсина действуют локально и синергически. Связываясь с клеточными рецепторами колоноцитов, они повреждают клеточные мембраны и внедряются в клетки. Одновременно они нарушают межклеточные контакты, индуцируют образование медиаторов воспаления, вызывают дезагрегацию актина, дегрануляцию тучных клеток и хемотаксис, увеличивая проницаемость клеточного барьера с повреждением слизистой оболочки толстой кишки и образованием язв, некрозов, васкулитов, кровоизлияний.

Таким образом, развитию ПМК предшествует прием антибиотиков широкого спектра действия, подавляющих жизнедеятельность облигатной микрофлоры толстой кишки, прежде всего наиболее уязвимых ее представителей – бифидо- и лактобактерий, с развитием суперинфекции и резистентных к действию антибиотиков штаммов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, в том числе *Cd*. Полагают, что патологический процесс в толстой кишке при ПМК развивается по типу феномена Шварцмана-Санарелли: вначале небольшие, а затем более значительные дозы энтеротоксина, вырабатываемого *Cd*, вызывают сначала местный (фокальный) некроз, а затем генерализованную реакцию с тяжелым течением и внекишечными проявлениями (2, 6).

С подавлением антибиотиками эндосимбионтной микрофлоры связано, как полагают, и распространение вирусной инфекции, поскольку между бактериями и вирусами существует эволюционно-экологический антагонизм. Симбионтная бактериальная микрофлора постоянно вырабатывает циркулирующие в крови и лимфе ферменты (нуклеазы), которые способны растворять вирусную нуклеиновую кислоту, вызывая деградацию вирионов и устраняя вирусносительство (13).

Факторами риска ПМК являются: 1) возраст старше 65 лет; 2) абдоминальные хирургические вмешательства; 3) угнетение иммунной системы организма (прием иммуносупрессоров, лучевая и химиотерапия); 4) длительное пребывание в стационаре, особенно в реанимации (7, 14, 16).

Патоморфология. Обычно в первую очередь поражается прямая кишка, и поэтому поражения легко выявляются при ректосигмоскопии.

Макроскопически при ПМК в толстой кишке обнаруживаются беловато-желтые бляшки (чешуйки) диаметром 0,2–12 мм, длиной 2–15 мм, выступающие в просвет кишки. Эти чешуйки, которые представляют собой скопление фибрина, слизи и клеток, участвующих в воспалении, и называются псевдомембранами.

В тяжелых случаях ПМК видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией. Протяженность поражения толстой кишки вариабельна – чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишках, но нередки случаи тотального поражения толстой кишки. При гистологическом исследовании определяется кистозное перерождение, расширение желез, увеличение продукции слизи, наличие очагов фибринозного налета на слизистой. Неизменная слизистая в виде мостиков перекинута между участками изъязвления (3,15).

Клиническая картина. Симптоматология ПМК начинается с частого водянистого стула на фоне приема антибиотиков (на 1–2 неделе их применения или через несколько дней после их отмены). Заболевание проявляется обильной водянистой диареей от 3–5 дней до 8–10 недель, схваткообразными болями и вздутием живота. Объем фекалий значительный, с небольшой примесью слизи, но без крови. Отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Легкие формы ПМК чаще всего не диагностируются, можно предположить наличие этой формы у пациентов с диареей на фоне лечения антибиотиками. Проведенная таким пациентам ректосигмоскопия обычно выявляет изменения слизистой с мембранами. Отмена антибиотика приводит к прекращению поносов через 3–4 дня.

При среднетяжелых формах даже отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи, стул частый, водянистый, со слизью. Повышается температура тела, появляются признаки интоксикации – слабость, разбитость, тошнота, рвота. Беспокоят боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы. Живот умеренно вздут. При тяжелых формах, наряду со слизью, в испражнениях появляется примесь крови, что свидетельствует о развитии эрозивно-геморрагических повреждений слизистой оболочки толстой кишки. Боли в животе становятся интенсивными, схваткообразными, усиливающимися перед каждой дефекацией и локализуются обычно в проекции ободочной кишки, чаще сигмовидной. Отмечаются ложные позывы к дефекации и тенезмы, анорексия, постоянная тошнота, нередко рвота. Температура тела повышается до 39–41°С, нарастают признаки интоксикации (анорексия, слабость, недомогание, лихорадка). Наблюдается гипотензия, пациент теряет много жидкости, нарушается водно-электролитный обмен, вплоть до возникновения инфекционно-токсического шока. У некоторых больных развивается синдром экссудативной энтеропатии, как при холере, со значительной потерей белка, выделяющегося в просвет кишки (3, 13).

В общем анализе крови наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз (15–20х10⁹/л и даже 60 х10⁹/л) с ядерным сдвигом влево; повышение СОЭ до 40–60 мм/ч и более. В биохимическом анализе крови определяют гипопроотеинемию, гипоальбуминемию, глубокиерасстройства электролитного обмена (гиповолемию, гипокалиемию, гипонатриемию, гипокальциемию).

Течение. При ПМК, вызванной инфекцией Cd, выделяют формы: легкие, средней тяжести и тяжелые. Течение может быть острым, подострым, рецидивирующим (3,15).

Помимо острого начала встречается молниеносная форма, напоминающая холеру с обезвоживанием организма и летальным исходом в течение нескольких часов.

Фульминантные формы развиваются при наличии факторов риска: на фоне тяжелых соматических заболеваний (сердца, почек, легких, печени, диабета), преимущественно в возрастной группе старше 65 лет, а также после оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости, длительного бесконтрольного, не всегда обоснованного, применения антибиотиков.

Рецидивы ПМК наблюдаются примерно в 25% случаев, причем после развития первого рецидива риск развития последующих возрастает. Наиболее частая причина рецидивов – неполная санация кишечника от спор Cd, реже – реинфекция.

Осложнения ПМК: токсический мегаколон – сопровождается нарастанием болевого синдрома и вздутия живота, локальной болезненностью при пальпации толстой кишки, умеренным напряжением мышц брюшного пресса, появлением свободной жидкости в брюшной полости; возможны перфорации толстой кишки и острый перитонит; в 15–30% случаев – инфекционно-токсический шок с возможным летальным исходом (1).

Внекишечные симптомы при ПМК: наиболее часто развивается полиартрит с поражением крупных суставов, тахикардия, гипотония, цианоз, удушье.

Диагноз ПМК в большинстве случаев не представляет больших трудностей и основывается на выявлении связи внезапно развившейся обильной водянистой диареи, схваткообразных болей и вздутия живота с лечением антибиотиками (13,14,15).

Во всех случаях ПМК при исследовании крови обнаруживается выраженный лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9$, иногда до 60×10^9 /л), нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость нейтрофилов и увеличение СОЭ.

В биохимическом анализе крови в тяжелых случаях выявляется гипопротеинемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, повышение острофазовых белков, увеличение С-реактивного белка и серомукоида.

В кале определяется большое количество лейкоцитов, слизь, псевдомембраны, иногда примесь крови.

При бактериологическом исследовании фекалий устанавливают угнетение облигатной микрофлоры толстой кишки, прежде всего бифидо- и лактобактерий, и доминирование условно-патогенных и патогенных бактерий, наличие копрокультуры Cd (ее получить удается с трудом).

Колоноскопия с прицельной биопсией позволяет выявить отечную, разрыхленную, гиперемизированную слизистую оболочку; на ней обнаруживают беловато-желтые псевдомембранозные бляшки диаметром от 0,2 до 1,5 см, фокальные некрозы и глубокие язвы. Псевдомембраны представляют собой мягкие, плотно спаянные с подлежащими тканями образования, причем при попытке отделить их от слизистой оболочки появляется кровоточащая поверхность. Оценивают также локализацию и протяженность поражения.

Псевдомембраны чаще локализируются в дистальных отделах ободочной и в прямой кишке (5, 6, 11).

При гистологическом исследовании биоптатов обнаруживают выраженную инфильтрацию собственной пластинки, субэпителиальный отек и некроз слизистой, фибриновые бляшки. В состав бляшек входят фибрин, муцин, слущенный эпителий, разрушенные лейкоциты и бактерии.

При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии определяется утолщение кишечной стенки, воспалительный выпот в брюшной полости, а при ирригоскопии – зубчатость контуров толстой кишки, отечные складки, нарушение гаустрации (1).

Дифференциальный диагноз. При проведении дифференциального диагноза следует в первую очередь установить, имеются ли у пациента симптомы, свойственные ПМК: развитие заболевания на фоне лечения антибиотиками или через несколько дней после их отмены; острое начало болезни, при котором имеется сочетание местных кишечных симптомов

(водянистая диарея, схваткообразные боли и вздутие живота) с общими расстройствами (слабость, тахикардия, гипотония, обезвоженность, фебрильная лихорадка, лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$); обнаружение псевдомембран на слизистой толстой кишки при эндоскопии; выделение из кала Cd и их токсинов (4, 5, 9). В качестве альтернативы используют полимеразную цепную реакцию (чувствительность 97%, специфичность 100%).

Дифференциальный диагноз проводят с острой дизентерией, сальмонеллезом, иерсиниозом. Их отличает более легкая клиническая картина, в кале выделяются соответствующие специфические возбудители. Язвенный колит протекает, в основном, хронически, для него характерны постоянные ректальные кровотечения, совершенно другая картина слизистой при ректосигмоскопии. Ишемический колит в отличие от ПМК проявляется либо кишечным кровотечением без тяжелых общих расстройств, либо клиникой гангрены кишки (3).

Лечение. Сразу же, как только диагностирован ПМК, отменяют антибиотики, вызвавшие заболевание, если это представляется возможным. Незамедлительно назначают метронидазол по 250 мг 4 раза в сутки внутрь, 10–14 дней. При легких вариантах ПМК этого может быть достаточно для прекращения поноса (11, 12). Если в течение 48 ч выявляются признаки утяжеления состояния пациента, что проявляется нарастанием температуры тела, усилением диареи и вздутия живота, лейкоцитозом дозу метронидазола внутрь увеличивают до 500 мг 4 раза в сутки и в дополнение к метронидазолу назначают гликопептиды, чаще ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки внутрь, хотя для этого используют препарат для внутривенного введения. Лечение продолжают в течение 10–14 дней. У части больных после окончания курса лечения ванкомицином симптомы ПМК могут появиться вновь. В этих случаях увеличивают длительность приема ванкомицина внутрь до 20–30 суток. В тяжелых случаях ванкомицин принимают внутрь по 500 мг 4 раза в день. Если пациенту необходимо продолжать прием антибиотика, метронидазол или ванкомицин назначают на все время антибиотикотерапии.

В качестве антибиотика резерва рекомендуется комплексный антибиотик бацитрацин, который почти не всасывается в кишечнике, создавая высокую

концентрацию в толстой кишке (доза: 125 тыс. МБ 4 раза в день, 7–10 дней). Однако из-за высокой стоимости бацитрацина его применение ограничено. При неэффективности метронидазола, ванкомицина и бацитрацина некоторые авторы рекомендуют дополнительно вводить нормальный человеческий иммуноглобулин: в/венно в дозе 200–300 мг/кг массы тела (8). Эффективность этиотропной терапии ПМК достигает 90–97%). Симптомы болезни обычно исчезают в течение 2–5 дней и не позднее 10–12 дней (11, 14). В большинстве случаев уже через 72 ч адекватного лечения ПМК наступает улучшение: уменьшается частота дефекаций, исчезает лихорадка, лейкоцитоз, однако вздутие живота может сохраняться более длительное время. Повторной колоноскопии, исследования кала для выявления Cd и ее токсинов не требуется. Одновременно с метронидазолом и/или ванкомицином применяют пробиотики в высоких дозах. Пробиотики (эубиотики) – живые микроорганизмы, назначаемые в лечебных целях. Они содержат представителей облигатной микрофлоры толстой кишки (бифидо-, лактобактерий, энтерококки). Наиболее эффективными из них являются бифиформ, линекс, флайс, энтерол, бактисубтил, хилак-форте. Бифиформ, линекс и энтерол выпускаются в капсулах, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, защищающей заключенную в ней микрофлору от губительного действия желудочного сока, а флайс – в таблетках, в которых сохраненность облигатной микрофлоры обеспечивается ее адсорбцией на специальных носителях, содержащих лактулозу. Доза: по 2 капсулы (таблетки) 3 раза в день после еды, запивать водой, в течение 2–3 недель. Возможно введение этих препаратов с помощью клизм или через назоудоанальный зонд на основе солевых растворов – для обеспечения их высоких концентраций. Применение пробиотиков основано на выраженном бактерицидном действии нормальной микробной флоры кишечника в отношении Cd. При этом в ряде случаев в короткие сроки констатируется клинический эффект (урежение диареи, исчезновение болевого синдрома и метеоризма). Нормобиоценоз восстанавливается медленнее, чем исчезновение клинических симптомов: обычно через 3–4 недели (3, 11, 13). Вспомогательное значение при лечении ПМК имеют энтеросорбенты (холестирамин, холестипол, полифепам, энтеросгель, смекта, активированный уголь), которые связывают и выводят с калом токсин Cd. При гипопроteinемии для восполнения дефицита белка вводят внутривенно растворы альбумина, аминокислот. При дегидратации организма проводят инфузионную терапию: внутривенное капельное введение 10% раствора глюкозы с электролитами, лактасол, растворы Гартмана, Рингера в объеме от 2–3 до 10–12 л в течение 48 ч (под контролем диуреза и величины центрального венозного давления). После восстановления диуреза назначают растворы калия хлорида (при гипокалиемии). Иногда возникает необходимость в парентеральном питании (белковые субстраты, жировые эмульсии, растворы глюкозы, витамины, в особенности B6). При выраженном иммунодефиците назначают иммуномодуляторы (тактивин, иммунофан, гепон и др.). Доза иммунофана (регуляторный пептид): по 1 мл 0,005% раствора внутримышечного ежедневно в течение 10 дней. Иммуномодулятор последнего поколения гепон, тоже регуляторный пептид, участвующий в передаче сигналов в клетках, обеспечивает индукцию интерферонов, цитокинов,

активацию моноцитов и нейтрофилов, усиление продукции антибактериальных антител, активацию местного иммунитета, способствует элиминации микробов-возбудителей. Доза: по 1 мг (в 1 мл воды) внутрь 2 раза в день, 3–5 дней (8). В случае присоединения кандидозного поражения желудочно-кишечного тракта назначают флуконазол (дифлюкан) от 50–100 мг до 200 мг в сутки в течение 7–14 дней.

При наличии ПМК противопоказано назначение лоперамида (имодиума) и других препаратов, угнетающих перистальтику кишечника, так как при этом нарастает эндотоксемия, затягивается течение болезни и возникает опасность развития токсического мегаколона (11, 13, 16).

При тяжелых, осложненных формах ПМК (перфорация или токсическая дилатация ободочной кишки) показана тотальная колэктомия или разгрузочная илеостома.

Прогноз. ПМК является тяжелым осложнением антибактериальной терапии. Хотя примерно в 90% случаев диарея не опасна для жизни и при адекватной терапии, как правило, наблюдается выздоровление, у остальных 10% пациентов заболевание прогрессирует и может закончиться летальным исходом, причиной которого является перфорация толстой кишки с развитием острого перитонита, инфекционно-токсический шок (9, 10).

Таким образом, псевдомембранозный колит – это острое инфекционное заболевание кишечника, вызванное эндотоксинами трудной клостридии, развившееся на фоне дисбактериоза кишечника, обусловленного применением антибиотиков широкого спектра действия. Проявляется он диареей различной степени выраженности, схваткообразными болями и вздутием живота, значительным лейкоцитозом. В запущенных случаях может развиваться молниеносный, угрожающий жизни токсический мегаколон с интенсивными болями в животе, выпотом в брюшной полости, лихорадкой и летаргическим состоянием, обусловленным инфекционно-токсическим шоком. Лечение включает прекращение, если это возможно, антибиотикотерапии и назначение метронидазола 250 мг 4 раза в день и/или ванкомицина 125 мг 4 раза в день, внутрь. В тяжелых случаях их дозы увеличивают. Применение пробиотиков (бифиформ, линекс, флайс, энтерол, бактисубтил, хилак-форте) считается хорошим дополнением к антибиотикотерапии псевдомембранозного колита.

Литература

1. Бассет, Р. А. Л. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании / Р. А. Л. Бассет, А. Н. Хан // М.: Мед.лит., 2007. 458 с.
2. Белоусова, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника / Е. А. Белоусова. В кн.: Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: Издат. дом «М-Вести», 2001. С. 270–293.
3. Валенкевич, Л. Н. Болезни органов пищеварения / Л. Н. Валенкович, О. И. Яхонтова // СПб.: Издат. Деан, 2006. 656 с.
4. Внутренние болезни / под ред. Н. А. Мухина, В. С. Моисеева, А. И. Мартынова // М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. Т. 2. 592 с.
5. Логинов, А. С. Болезни кишечника: рук. для врачей / А. С. Логинов, А. И. Парфенов // М.: Медицина, 2000. 632 с.

6. Мак-Нелли, П. Р. Секреты гастроэнтерологии / П. Р. Мак-Нелли; пер. с англ. // М.-СПб.: Бином, Невский проспект, 1998. 1023 с.
7. Малов, В. А. Антибиотико-ассоциированная диарея / В. А. Малов // Клини. микробиол. и антимикробн. химиотер. 2002. № 3. С. 22–32.
8. Новокшенов, А. А. Биоценоз-сберегающая терапия кишечных инфекций / А. А. Новокшенов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова // Болезни органов пищеварения. 2004. № 1. С. 1–4.
9. Парфенов, А. И. Энтерология / А. И. Парфенов // М.: Триада-Х, 2002. 724 с.
10. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский // М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 560 с.
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: рук. для практ. врачей / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной // М.: Литтера, 2007. 1056 с.
12. Самсыгина, Г. А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. 2003. № 5. С. 52–57.
13. Циммерман, Я. С. Клиническая гастроэнтерология / Я. С. Циммерман // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 416 с.
14. Циммерман, Я. С. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клинич. медицина. 2005. № 12. С. 12–19.
15. Яхонтова, О. И. Хронические болезни кишечника / О. И. Яхонтова, Я. М. Рутгайзер, Л. Н. Валенкевич // СПб.: Издат. ДЕАН, 2002. 320 с.
16. Mylonakis, E. Clostridium difficile-associated diarrhea: a review / E. Mylonakis, E. Rian, S. Calderwood // Arch. Intern. Med. 2001. № 161(4). С. 525–533.