



УДК 616.345-002:615.33:615.065]-036-07-08(042.8

DOI: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211739

Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Симонова Е.В.<sup>1</sup>, Будзак І.Я.<sup>2</sup>, Кононов І.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпр, Україна

<sup>2</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Дніпр, Україна

## **Clostridium difficile-ассоциированный колит: обзор литературы, клинический случай**

For citation: Gastroenterologia. 2020;54(3):188-201. doi: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211739

**Резюме.** В статье приведены современные представления об инфекции *Clostridium difficile* (*C. difficile*): приводится современная классификация, разбираются вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза кишечных нарушений, клинические аспекты этого заболевания, а также лабораторные, эндоскопические, морфологические проявления. Представлены современные международные подходы к лечению *C. difficile*-инфекции. *C. difficile*-ассоциированный колит — заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение слизистой оболочки толстой кишки и диарею. Прием антибиотиков приводит к угнетению эндогенной микрофлоры и размножению *C. difficile* благодаря плазмидам спорообразования; после отмены препаратов споры переходят в вегетативную форму бактерий и начинают вырабатывать токсины; в результате повреждения эндотелия, обширных воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки формируются участки некроза на поверхности эпителия с образованием псевдомембран (экссудативных бляшек). Клостридиальная инфекция приводит к широкому спектру клинических проявлений — от бессимптомного носительства, умеренной, неосложненной диареи до угрожающего жизни псевдомембранозного колита — тяжелой клинической формы *C. difficile*-ассоциированного колита, вызванной токсигенной формой *C. difficile*, характерным признаком которого являются фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки (псевдомембраны), выявленные при эндоскопическом исследовании. Золотым стандартом и наиболее информативным методом верификации диагноза является обнаружение токсинов *C. difficile* в кале. В диагностике *C. difficile*-ассоциированного колита важную роль играют также оценка лабораторных показателей, эндоскопическое и морфологическое исследование. При постановке диагноза псевдомембранозного колита лечение необходимо начинать незамедлительно. Первый шаг — отмена антибиотика, вызвавшего диарею. Неотъемлемой частью стандартной терапии пациентов с *C. difficile*-ассоциированным колитом является антибактериальная терапия, которая должна ограничить колонизацию кишечника *C. difficile* и оказать противовоспалительное действие. *C. difficile* наиболее чувствительны к ванкомицину и метронидазолу. Обязательным условием является энтеральное назначение антибиотиков, так как при парентеральном их введении в кишечнике не всегда создается достаточная их концентрация, в связи с чем может не наступить полная санация от *C. difficile*. В статье показан и проанализирован клинический случай у пациента с данным заболеванием, проходившего лечение в Институте гастроэнтерологии НАМН Украины.

**Ключевые слова:** *Clostridium difficile*-инфекция; *Clostridium difficile*-ассоциированный колит; псевдомембранозный колит; обзор литературы; этиология; эпидемиология; диагностика; лечение; клинический случай

### **Введение**

Резкое увеличение заболеваемости и тяжести инфекции *Clostridium difficile* (*C. difficile*), отмеченное во всем мире за последние десятилетия, сделало ее глобальной проблемой здравоохранения [1–6].

Открытие антибиотиков в начале XX века позволило спасти миллионы человеческих жизней от целого ряда инфекционных заболеваний (дизентерии,

пневмонии, раневых инфекций и др.), но применение этих препаратов привело, помимо развития устойчивости к ним бактерий, к активации микроорганизмов, которые ранее не встречались в структуре основных возбудителей. К числу таких инфекционных агентов относится *C. difficile*, токсины которого являются этиологическим агентом *C. difficile*-ассоциированного колита [3, 7, 8].

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденції: Симонова Елена Витальевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела мини-инвазивных эндоскопических вмешательств и инструментальной диагностики, ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, г. Дніпр, 40074, Україна; e-mail: olenasim@gmail.com, контактний тел.: +38 (067) 563-11-30. For correspondence: Olena Simonova, PhD, Senior Research Fellow of the Department of minimally invasive endoscopic investigations and instrumental diagnostics, State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; contact phone: +38 (067) 563-11-30.

До внедрения антибиотиков это заболевание встречалось крайне редко, преимущественно у пациентов, перенесших обширные операции на желудочно-кишечном тракте. В 1893 г. американским хирургом J. Finney был описан случай тяжелой диареи, развившейся у 22-летней женщины после операции на желудке и закончившийся смертью, с наличием выявленных на аутопсии образований, сходных с «дифтеритическими мембранами». Позже такое поражение кишечника получило название «псевдомембранозный колит» [3, 7, 8]. В 1960-х годах предположили, что причиной этой патологии является *Staphylococcus aureus*, но применение антибиотиков в таких случаях способствовало усилению диареи и ухудшению состояния пациентов. И только во второй половине 1970-х гг. была доказана этиологическая роль *C. difficile* в развитии псевдомембранозного колита [8].

*Clostridium difficile*-ассоциированный колит (*Clostridium difficile*-associated colitis), или *Clostridium difficile*-инфекция (*Clostridium difficile* infection), *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь (*Clostridium difficile*-associated disease), *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (*Clostridium difficile*-associated diarrhea), — заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium* (*Clostridioides*) *difficile*, токсины которой вызывают воспаление, повреждение слизистой оболочки толстой кишки и диарею [1, 9–13].

Псевдомембранозный колит (ПМК) — тяжелая клиническая форма *C. difficile*-ассоциированного колита, как правило, вызванного токсигенной формой *C. difficile*, характерным признаком которого являются фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки — псевдомембраны, выявленные при эндоскопическом исследовании. ПМК является наиболее известным вариантом клостридиальной инфекции [1, 2, 12–14].

## Эпидемиология

С начала XXI века в мире отмечен стремительный прогрессирующий рост числа больных с *C. difficile*-диареей. Однако низкая осведомленность, отсутствие стандартных протоколов диагностики позволяют предположить, что частота данной патологии еще недооценена [4, 5, 12–16, 17].

Исследователи разделяют *C. difficile*-инфицированность на госпитальную и внегоспитальную (когда симптомы возникают в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или спустя 12 недель после выписки) [1, 12, 13].

*C. difficile* является основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц и считается наиболее частой нозокомиальной инфекцией, которая возникает у 10–15 % госпитализированных пациентов, принимающих антибиотики [2–4, 8, 12, 13, 15]. Только в США ежегодно отмечается 3 млн случаев диареи и колита, вызванных *C. difficile*, что приводит к 14 000 смертей в год [12–15]. Частота клостридиальной инфекции среди госпитализированных пациентов в США за 30 лет возросла в 2 раза, а частота с первичным диагнозом клостридиальной инфекции возросла более чем в 3 раза. Также регистрируется рост и внебольничной инфицированности *C. difficile* [12, 13].

Заболеваемость и смертность от *C. difficile*-ассоциированного колита возросли в Европе, Канаде (в некоторых провинциях отмечен четырехкратный рост) и других странах. В опросе 97 больниц в 34 европейских странах заболеваемость *C. difficile*-инфекцией у госпитализированных пациентов составляла 41 на 100 000 пациенто-дней [12, 14, 17, 18].

Увеличение заболеваемости *C. difficile*-инфекцией во всем мире объясняется целым рядом факторов риска, в том числе увеличением количества пожилых пациентов в популяции, устойчивостью к лечению фторхинолонами и появлением вновь открытого более вирулентного штамма *C. difficile* (BI/NAP1/027), который способствует развитию тяжелой диареи и сопровождается высокой летальностью [3, 4, 12–14]. Дополнительные факторы риска в отношении увеличения частоты клостридиального колита включают использование пенициллинов и клиндамицина, а также более широкое использование общего количества антибиотиков в обществе.

## Этиология и патогенез

Бактерия *C. difficile* впервые была выделена в 1935 г. I. Hall et O'Toole из фекалий новорожденных и первоначально была идентифицирована как естественный представитель микрофлоры человека.



Рисунок 1 — Бактерия *C. difficile*



Рисунок 2 — Споры *C. difficile*

И только в 1970-х годах после активного внедрения антибиотиков широкого спектра действия была доказана этиологическая роль *C. difficile* в развитии антибиотик-ассоциированного колита, когда J. Barlett описал случай колита, развившегося после применения клиндамицина [3, 7, 18, 19]. Исследователи дали этой клостридии латинское название «difficile» («трудный») в связи со значительными трудностями, возникшими при ее изоляции [2, 3, 8, 18, 19]. *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*) — крупные подвижные грамположительные анаэробные бактерии (рис. 1), которые в неблагоприятных условиях образуют субтерминальные споры (рис. 2) [1, 3, 7, 12, 13, 18–21].

*C. difficile* широко распространены в природе и обнаруживаются в почве, речной и морской воде, выделены из кишечника кошек, собак, свиней, лошадей, коров, верблюдов, домашних птиц. Могут выявляться в испражнениях здоровых людей различного возраста, включая новорожденных. Необходимо отметить широкое распространение носительства *C. difficile* среди здорового населения, что, по данным литературы, составляет от 3 до 15 % [4, 13]. Особенно высока доля носительства *C. difficile* (57%) у пожилых людей в домах престарелых [4, 13]. Распространение *C. difficile* в популяции и окружающей среде обусловлено биологическими особенностями возбудителя, защищающими его от оксидативного шока, химических и физических факторов [14].

Тем не менее эпидемиологи считают, что инфицирование людей, как правило, происходит в условиях больниц. Установлено, что культура *C. difficile* может высеваться с различных объектов больничной среды (пол, стены, постельные принадлежности и т.п.). Путь заражения — фекально-оральный [7, 13]. Путем передачи инфекции могут служить и продукты питания, загрязненные спорами, а также больные люди. Реже источником инфекции может быть медицинский персонал, бессимптомные носители, повторно госпитализированные пациенты [3, 5, 13].

Бактерии присутствуют в основном в вегетативной форме и очень чувствительны к атмосферному кислороду. Под воздействием значительного стресса они могут принимать форму спор и таким образом выживать в суровых условиях, таких как содержание кислоты в желудке. При такой устойчивости *C. difficile* могут оказываться неповрежденными в тонкой кишке [19].

Споры бактерий устойчивы к воздействию физических и химических факторов (даже при применении стерилизации — высокой температуры, ультрафиолетового излучения), могут длительно (до нескольких лет) оставаться жизнеспособными в условиях окружающей среды, в течение нескольких месяцев выживают в виде спор на аэробных поверхностях: больничных стенах, дверях, хирургических инструментах, сотовых телефонах и т.д. Более того, споры устойчивы к воздействию антибиотиков и могут длительное время сохраняться в желудочно-кишечном тракте человека и приводить к рецидиву заболевания. Созревание спор до вегетативных форм в толстой кишке происходит при воздействии солей желчных кислот и L-глицина [3, 6, 7, 12, 13, 15, 20–22].

Факторами патогенности *C. difficile* являются экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин (binarytoxin) [1, 7, 8, 13, 14, 18, 23–26].

Токсин А является мощным энтеротоксином с цитотоксическим действием, что способствует повреждению эпителиоцитов, повышению сосудистой проницаемости, активации секреции жидкости в просвет кишечника и в целом нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника с возникновением диареи и лихорадки.

Цитотоксин В является в 1000 раз более мощным токсином; его цитотоксический эффект вызван нарушением полимеризации внутриклеточных филаментов актина. Оба токсина в организме человека действуют локально и синергетически [14, 22].

Бинарный токсин *Clostridium difficile transferase* относится к семейству клостридиальных *iota-like*-токсинов, образует на мембране энтероцита комплекс, который проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки посредством дезорганизации цитоскелета и ведет к ее гибели, а также усиливает адгезию и колонизацию *C. difficile*. Этот токсин продуцируют около 10 % штаммов *C. difficile*, которые отличаются повышенной вирулентностью и способствуют более тяжелому течению клостридиальной инфекции с частыми рецидивами, возможным смертельным исходом [23].

На основании данных центров по контролю и профилактике заболеваний в большинстве штатов США и в нескольких странах Европы был зафиксирован вирулентный штамм *C. difficile* (BI/NAP1/027), связанный с повышенной продукцией токсинов А и В, устойчивостью к фторхинолонам и продукцией бинарного токсина, который может синергетически увеличивать вирулентность токсинов А и В [12].

Токсины, связываясь с клеточными рецепторами, повреждают клеточные мембраны, нарушают клеточные контакты, внедряются в клетки, повреждают колоноциты, индуцируют медиаторы воспаления, вызывают дезагрегацию актина, дегрануляцию тучных клеток и хемотаксис, увеличивают проницаемость клеточного барьера с повреждением слизистой оболочки (СО) толстой кишки, что приводит к воспалению, некрозу СО, васкулитам, образованию язв [1, 2, 5, 14].

Морфологические изменения в слизистой оболочке толстой кишки обусловлены действием только токсинов. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными, так как *C. difficile* не обладают инвазивными свойствами и, как правило, в подслизистый слой не проникают [4, 5, 12–14, 17, 24, 25, 27, 28].

При попадании токсигенных штаммов *C. difficile* в организм разворачивание клинической картины происходит не всегда благодаря защитным свойствам нормальной микрофлоры кишечника и реализации антитело-опосредованного ответа. При нарушении баланса микрофлоры, чаще на фоне приема антибиотиков, происходит угнетение эндогенной микрофлоры и размножение *C. difficile* благодаря плазмидам спорообразования. После отмены препаратов споры переходят в вегетативную форму и начинают вырабатывать токси-

ны. В результате повреждения эндотелия, обширных воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки в ряде случаев формируются участки некроза на поверхности эпителия с образованием псевдомембран (экссудативных бляшек). В большинстве случаев при клостридиальной диарее поражение ограничено толстой кишкой [13, 18].

Рост бактерий *C. difficile* обычно происходит в слепой и поперечной ободочной кишке. Затем бактерии *C. difficile* колонизируют пищеварительный тракт, используя микрофлору кишечника [3, 29].

Выраженность, степень, протяженность морфологических изменений, выявляемых в толстой кишке, обуславливают клиническую тяжесть течения инфекционного процесса.

В последние годы *C. difficile* стала одним из распространенных и агрессивных внутрибольничных возбудителей. При отсутствии своевременной адекватной терапии данное заболевание приводит к развитию угрожающих жизни осложнений — токсическому мегаколону, перфорации стенки кишки, сепсису [2, 3, 8, 12, 15].

## Факторы риска

Факторы риска развития *C. difficile*-инфекции можно разделить на три основные категории:

- факторы, нарушающие нормальный микробиом толстой кишки (антибиотики, ингибиторы протонной помпы (ИПП), другие лекарства);
- факторы хозяина (пожилой возраст, иммунный статус, сопутствующие заболевания, хирургическое лечение, прежде всего колопроктологического плана),
- факторы, увеличивающие возможность воздействия спор *C. difficile* (госпитализация, общественные источники, учреждения длительного ухода) [3, 5, 6, 13, 18].

Колонизации *C. difficile* способствует глубокое угнетение облигатной анаэробной микрофлоры кишечника, как правило, вследствие антибиотикотерапии (особенно широкого спектра действия). *C. difficile*-колит могут спровоцировать все группы антибиотиков. Длительное применение нескольких антибиотиков, особенно широкого спектра действия с низкой кишечной абсорбцией или высокой экскрецией желчью, вызывает изменения кишечной микрофлоры и возникновение *C. difficile*-инфекции [1–3, 5, 6, 12, 13, 18–20, 30]. Но при этом риск возникновения *C. difficile*-колита не зависит от дозы, кратности, способа введения антибиотика. Описано его возникновение после однократного применения антибиотика. Чаще всего *C. difficile*-инфекцию вызывают цефалоспорины (особенно третьего и четвертого поколений), фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия и клиндамицин, иногда — макролиды, триметоприм, сульфаниламиды, редко — аминогликозиды, тетрациклин, хлорамфениколы [2, 3, 12].

Опубликованы данные о значительной взаимосвязи между приемом препаратов, снижающих кислотность (ИПП), и развитием *C. difficile*-колита, риск возникновения которого возрастает при одновременном применении антибиотиков и ИПП [3, 4, 6, 18, 20, 40].

В целом к факторам риска *C. difficile*-колита относятся режим антибиотикотерапии, пожилой возраст пациентов (старше 65 лет), женский пол, длительная госпитализация, химио- и лучевая терапия, абдоминальные хирургические вмешательства, в том числе бариатрические операции, оперативные трансплантологические вмешательства, иммунные нарушения и иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция), фоновые заболевания (сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания почек), применение ИПП, НПВП, противогрибковых препаратов, антидепрессантов (миртазепин, флуоксетин), нехирургические гастроинтестинальные процедуры (постановка назогастрального зонда) [1, 3–5, 8, 12, 13, 18, 26, 30]. У пациентов с онкологической патологией частота возникновения клостридиальной диареи в 6 раз выше, чем у других госпитализированных больных [12, 18]. Пациенты с воспалительным заболеванием кишечника имеют повышенный риск развития *C. difficile*-инфекции, худшие результаты лечения, более высокие показатели колэктомии и рецидивов [5].

Не у всех пациентов, колонизированных *C. difficile*, развивается клостридиальная инфекция. Это свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания, помимо *C. difficile*, важны и другие факторы, такие как иммунный ответ и баланс кишечной микробиоты [15]. Ряд недавних исследований показал, что с повышенным риском развития *C. difficile*-колита может быть связан полиморфизм генов (например, IL-8), что требует дальнейших исследований [12, 32].

## Клиника

Клостридиальная инфекция приводит к широкому спектру клинических проявлений — от бессимптомного носительства, умеренной, неосложненной диареи до угрожающего жизни псевдомембранозного колита, токсического мегаколона и других тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода [2, 3, 5, 12, 19, 30].

В литературе, в том числе и в нескольких руководствах, представлен ряд классификаций (градаций) клинических вариантов течения *C. difficile*-инфекции. Интересная, на наш взгляд, градация тяжести клинических проявлений инфекции *C. difficile* представлена М. Kazaniwski и соавт. (2014), которые различают носительство, *C. difficile*-ассоциированную диарею, *C. difficile*-ассоциированный колит, псевдомембранозный колит и фульминантный (молниеносный) колит, охарактеризованные ниже (табл. 1) [3, 19, 27].

В более поздних работах клинические варианты *C. difficile*-инфекции градируются по тяжести течения. Так, согласно руководству WSES (World Society of Emergency Surgery) по ведению *C. difficile*-инфекции (2019) и ряду других рекомендаций различают слабый/умеренный *C. difficile*-колит (mild-moderate), выраженный (тяжелый) *C. difficile*-колит (severe), осложненный (фульминантный, fulminant) колит и рецидивную форму клостридиальной инфекции (табл. 2) [5, 13, 14].

Представляем характеристику разных вариантов клинических проявлений заболевания.

**Бессимптомная колонизация *C. difficile*** (носительство) — это вариант клостридиальной инфекции, при котором обнаруживается *C. difficile*, но отсутствуют симптомы инфекции. Носительство *C. difficile* очень быстро распространяется в госпитальной среде, особенно среди пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии и хирургии: до 50 % госпитализированных больных, получающих антибиотики, становятся носителями данной инфекции без существенных клинических проявлений [13, 15, 19]. Установлено, что более высокие показатели бессимптомного носительства *C. difficile* наблюдаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что обусловлено применением различных типов иммунодепрессантов, включая стероиды, которые повышают риск развития *C. difficile*-инфекции [5].

Бессимптомные колонизированные лица могут быть резервуаром инфекции и передавать *C. difficile* другим. Показано, что носители токсигенных штаммов могут подвергаться более высокому риску развития инфекции по сравнению с неколонизированными пациентами [31]. Другие данные свидетельствуют о том, что носительство нетоксигенного *C. difficile* может защищать от токсигенных риботипов [5].

К **типичным клиническим проявлениям** клостридиальной инфекции, исключая носительство *C. difficile*, относятся: водянистый стул (вплоть до профузных, холероподобных испражнений), схваткообразные боли в животе, лихорадка, признаки общей интоксикации с лейкоцитозом и гипоальбуминемией (табл. 2).

*C. difficile*-ассоциированная диарея является ключевым, доминирующим симптомом клостридиального колита и обычно развивается через 48–72 часа после развития инфекции. Манифестация *C. difficile*-ассоциированного колита может развиваться и в более поздние сроки от начала или прекращения антибиотикотерапии [1–3, 12, 15].

Частота стула варьирует от 4–5 до 30 раз в сутки (в среднем 10 раз). Стул при этом жидкий, водянистый (иногда «холероподобный»), небольшого объема, часто со слизью, но, как правило, без примеси крови. У каждого пациента с диареей до 8 недель после окончания антибиотикотерапии нельзя исключать диагноз *C. difficile*-ассоциированного колита [2, 3].

Хотя диарея и является отличительным признаком *C. difficile*-инфекции, первоначально она может отсутствовать при снижении моторики толстой кишки, других предшествующих состояниях, что особенно важно учитывать у хирургических пациентов с возможной сопутствующей кишечной непроходимостью [5]. Отсутствие диареи у пациента с *C. difficile*-инфекцией может также сигнализировать о прогрессировании клостридиального колита и развитии фульминантного, молниеносного, варианта данного заболевания [32].

Частый жидкий стул даже при колите легкой/умеренной тяжести при отсутствии своевременного лечения может привести к изменению электролитного баланса и обезвоживанию организма, что значительно выражено при тяжелом и осложненном течении заболевания.

**Таблица 1 — Клинические варианты *C. difficile*-инфекции (M. Kazaniwski и соавт., 2014)**

Тяжесть течения заболевания	Критерии
Носительство	Существенные клинические проявления отсутствуют
<i>C. difficile</i> -ассоциированная диарея	Частота стула 10–15 раз в день, часто сильная абдоминальная боль с коликами, возможны нарушения электролитного и водного баланса
<i>C. difficile</i> -ассоциированный колит	Диарея, абдоминальная боль с коликами, лихорадка, лейкоцитоз (в среднем до $15 \times 10^9/\text{л}$ )
Псевдомембранозный колит	Диарея, абдоминальная боль, дегидратация, лихорадка, выраженный лейкоцитоз, часто гипоальбуминемия. Эндоскопия: характерные желтоватые бляшки на СО толстой кишки
Фульминантный (молниеносный) колит	Непроизвольное напряжение мышц живота, лейкоцитоз ( $40 \times 10^9/\text{л}$ и более) и вторичная анемия (желудочно-кишечные кровотечения), диарея, но возможна полная обструкция и дилатации гастроинтестинального тракта

**Таблица 2 — Проявления *C. difficile*-инфекции в зависимости от тяжести ее течения**

Течение заболевания	Критерии
Легкое/умеренной тяжести	Диарея (неоформленный стул 3 и более раз в сутки), боль в животе
Тяжелое	Водянистая диарея, возможно с примесью крови, лихорадка, гипоальбуминемия (менее 30 г/л), лейкоцитоз (более $15 \times 10^9/\text{л}$ ) и/или болезненность при пальпации живота
Осложненное	Водянистая диарея с кровью. Один из перечисленных симптомов: гипотензия, лихорадка (более 38,5 °C), илеус, изменение сознания, лейкоцитоз (более $25 \times 10^9/\text{л}$ ), органная недостаточность (почечная недостаточность, необходимость искусственной вентиляции легких и др.)
Рецидив болезни	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания лечения

Диарейный синдром у больных *C. difficile*-ассоциированным колитом может сопровождаться абдоминальной болью различной интенсивности, чаще — спастического характера, без четкой локализации, по ходу толстого кишечника, не связанной с актом дефекации и приемом пищи. Иногда боли могут усиливаться после движения, физической нагрузки, пальпации живота [27].

Лихорадка встречается чаще при тяжелом и осложненном течении *C. difficile*-ассоциированного колита, но иногда может быть и первым проявлением заболевания. Чаще температура тела у пациентов коррелирует со степенью тяжести заболевания, но, по данным литературы, может достигать фебрильных цифр даже при легком течении. В последние годы отмечено повышение частоты крайне тяжелого, фульминантного течения *C. difficile*-ассоциированного колита с гектической лихорадкой (выше 40 °С).

При исследовании крови обнаруживают лейкоцитоз ( $> 15 \times 10^9/\text{л}$ , иногда до  $60 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическую зернистость нейтрофилов и увеличение СОЭ. У части пациентов могут отмечаться лейкомоидные реакции с уровнем лейкоцитов до  $40 \times 10^9/\text{л}$ , что характерно для фульминантного течения заболевания с развитием бактериемии. В биохимическом анализе крови возможны гипопроотеинемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, повышение содержания острофазовых белков [3, 30].

Особого внимания заслуживает **фульминантная (молниеносная) форма** *C. difficile*-ассоциированного колита, которая развивается в среднем в 3 % случаев, но характеризуется развитием ряда осложнений (токсический мегаколон, перфорация, перитонит, септический шок, полиорганная недостаточность) и зачастую — смертности [3, 5, 7, 12, 15, 18, 32]. В последние годы отмечен рост этой формы, что связывают с гипervирulentным штаммом V1/NAP1/027 бактерии *C. difficile*.

Фульминантное течение *C. difficile*-ассоциированного колита представляет наибольшие трудности для диагностики и лечения в связи с сочетанным поражением толстого и тонкого кишечника. Клинические проявления включают произвольное напряжение мышц живота, в крови — выраженный лейкоцитоз ( $40 \times 10^9/\text{л}$  и более) и вторичную анемию, обусловленную желудочно-кишечными кровотечениями. Диарея может значительно варьировать в зависимости от стадии заболевания: от нескольких эпизодов в день до полной обструкции и дилатации гастроинтестинального тракта. При этом могут появляться запоры, вплоть до развития кишечной непроходимости, с симптомами острого живота, фебрильной лихорадкой, явлениями перитонизма. При компьютерной томографии брюшной полости может определяться свободная жидкость и утолщение стенок толстой кишки. Характерно отсутствие эффекта или низкая эффективность медикаментозной терапии, что приводит к хирургическим вмешательствам (субтотальная/тотальная колэктомия) [5, 12, 19]. В связи с высокой смертностью, достигающей 60 %, показа-

но срочное хирургическое вмешательство, особенно у пожилых пациентов [12, 19].

К прогностическим факторам тяжелого течения относятся: возраст старше 65 лет, лейкоцитоз более  $15 \times 10^9/\text{л}$ , повышение уровня креатинина сыворотки крови (более 133 мкмоль/л или в 1,5 раза от преморбидного уровня), гипоальбуминемия, сопутствующая тяжелая патология, в том числе воспалительные заболевания кишечника [6, 12, 13, 32]. Инфицирование высоковирулентным штаммом V1/NAP1/027 связано с более тяжелым течением и высокой смертностью независимо от возраста пациентов [14, 31].

**Рецидив** *C. difficile*-ассоциированного колита — это повторный эпизод развития симптомов заболевания менее чем через 8 недель после начала предыдущего эпизода при завершении начального лечения [4, 5, 13]. После первого диагноза *C. difficile*-инфекции у 10–30 % пациентов развивается как минимум один рецидивирующий эпизод заболевания, и риск рецидива увеличивается с каждым последующим рецидивом, что представляет собой клиническую проблему. Для пациентов с 1–2 предыдущими эпизодами риск дальнейших рецидивов составляет 40–65 %. Рецидивы связаны с нарушением иммунного ответа на *C. difficile*-токсина, с изменением микробиоты толстой кишки, могут быть следствием прорастания резидентных спор, остающихся в кишечнике после прекращения лечения антибиотиками, или при повторной инфекции из источника окружающей среды [3–5, 8, 13, 33–37].

К факторам риска рецидивирования заболевания относят: продолжающуюся антибактериальную терапию, возраст более 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания, одновременное применение антисекреторных препаратов (ИПП), наличие клостридиальной инфекции в анамнезе, тяжелое течение первого эпизода заболевания [8, 12, 13, 33–37].

По данным канадских исследователей, рецидивирующие эпизоды менее тяжелы по сравнению с начальными эпизодами (отмечено снижение доли тяжелых случаев в зависимости от количества рецидивирующих эпизодов: 47 % для начальных эпизодов, 31 % для первых рецидивов, 25 % для вторых и 17 % для третьих). По мнению E.C. Oldfield и соавт. (2014), серьезность повторных эпизодов *C. difficile*-инфекции не следует недооценивать: 11 % пациентов с первым рецидивом имели по крайней мере одно тяжелое осложнение, включая шок, колэктомия, мегаколон, перфорацию или смерть в течение 30 дней [30]. И в целом возникновение рецидива заболевания требует более значительных экономических затрат на лечение, чем первичное заболевание [35, 37, 43].

## Осложнения

Осложнения *C. difficile*-ассоциированного колита: токсический мегаколон (нарастание болевого синдрома, вздутие живота, локальная болезненность живота, напряжение мышц брюшного пресса, появление свободной жидкости в брюшной полости); перфорация толстой кишки, острый перитонит, инфекционно-токсический шок с летальным исходом [7, 12].

## Диагностика

Несмотря на недавние достижения, диагностика *C. difficile*-инфекции остается сложной, так как не существует единого метода, сочетающего высокую чувствительность и специфичность [1, 12, 15, 30]. Диагноз *C. difficile*-ассоциированного колита прежде всего должен быть заподозрен у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предыдущих трех месяцев, был недавно госпитализирован и/или имел диарею в течение 48 часов или более после госпитализации, при исключении других причин диареи (например, воспалительный колит, энтеральное питание) [2, 4–6, 10, 12, 14, 15].

## Лабораторная диагностика

В связи с медленным ростом бактериальной культуры выделение возбудителя *C. difficile* при всей его важности имеет второстепенное значение. Золотым стандартом и наиболее информативным методом верификации клостридиальной инфекции является обнаружение токсинов или токсигенных штаммов в кале [2, 6, 14, 15, 38].

Современные международные рекомендации по диагностике *C. difficile*-инфекции предлагают использование нескольких вариантов диагностических тестов.

Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале — наиболее распространенный диагностический тест с чувствительностью 75–95 % и специфичностью 83–98 % [13, 14, 30, 38].

Исследование глутаматдегидрогеназы (ГДГ) *C. difficile* обладает низкой чувствительностью и специфичностью, применяется только для экспресс-диагностики; в связи с тем, что глутаматдегидрогеназа является ферментом, который продуцируют и токсигенные, и нетоксигенные штаммы бактерий, этот тест не позволяет определять наличие именно токсигенного штамма *C. difficile* у конкретного пациента [5, 6, 10, 12, 14, 38].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод амплификации нуклеиновых кислот для определения токсигенного штамма *C. difficile* обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но пока мало распространен в клинической практике [13, 14].

Для повышения точности лабораторных исследований не рекомендуется проводить тестирование на *C. difficile* у пациентов, получавших слабительные средства в течение последних 48 часов [15].

В мире разработан ряд подходов к лабораторной диагностике *C. difficile*-инфекции. Американское и Европейское общества микробиологов рекомендуют двухэтапный подход, включающий скрининговый тест на обнаружение ГДГ и, в случае его положительного результата, проведение тестов, подтверждающих наличие определенных токсинов (ПЦР или ИФА) [2, 4, 8, 10, 14, 15].

В случае первичного отрицательного результата не рекомендуется дальнейшее обследование пациента, так же как и проведение повторных исследований, при которых повышается вероятность получения ложноположительных результатов. Специалисты не рекомендуют проведение повторных лабораторных исследова-

ний после курса лечения, так как тесты на основе ИФА могут оставаться положительными на протяжении 30 дней [13, 30].

Следует понимать, что при развитии у пациента клинической картины *C. difficile*-колита лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения, так как отрицательные результаты тестов не исключают наличие заболевания [13].

**Эндоскопия.** Достаточно информативным методом диагностики *C. difficile*-колита является эндоскопическое исследование толстой кишки [1, 6, 12, 13, 18, 19]. При умеренном течении заболевания эндоскопические изменения могут включать такие неспецифические ранние изменения, как эритема слизистой оболочки толстой кишки, рыхлость и контактная кровоточивость. В связи с этим у пациентов, получающих антибиотики и имеющих повышенный уровень лейкоцитов, даже при отсутствии выраженной диареи, необходимо исключить клостридиальную инфекцию [12, 18, 20].

При более тяжелых формах заболевания развивается **псевдомембранозный колит**, который при эндоскопическом исследовании характеризуется наличием приподнятых желто-белых узелков или бляшек, образующих псевдомембраны на поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Псевдомембраны могут быть диаметром от 2 мм до 2 см, рассеянными по областям нормальной или эритематозной слизистой оболочки; но при тяжелом течении заболевания могут выявляться сливные псевдомембраны, которые покрывают всю слизистую оболочку. Чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидном и нисходящем отделах ободочной кишки, крайне редко возникает тотальное поражение толстой кишки, в связи с чем для диагностики ПМК может быть достаточным проведение сигмоскопии [1, 12, 13, 18, 42]. Псевдомембраны наблюдаются у 14–25 % пациентов с умеренной *C. difficile*-инфекцией и у 87 % пациентов с фульминантным ее течением (рис. 2, 3) [12, 13].

В то же время отсутствие мембран не исключает наличие *C. difficile*-инфекции, и, наоборот, выявление эндоскопических признаков ПМК является достаточным аргументом для обоснования клостридиального генеза заболевания [3]. С учетом возможности ложноотрицательного результата лабораторных исследований колоноскопия является более информативным методом исследования в сравнении с исследованием кала на токсины. Наряду с этим сообщают об отсутствии прямой корреляции между эндоскопическими проявлениями и тяжестью болезни [2, 3, 8].

При тяжелом течении заболевания, в том числе при фульминантной его форме, эндоскопическое исследование толстой кишки должно проводиться с ограничениями и осторожностью (с учетом риска перфорации) и строго по показаниям [5, 12, 42].

Согласно литературным данным, с целью диагностики *C. difficile*-ассоциированного колита показано проведение сигмоскопии у всех госпитализированных пациентов с диареей и негативными анализами кала на цитотоксин *C. difficile* и кишечные патогены [5].

### Морфологические изменения

Изменения локализуются в толстой кишке, чаще в прямой, сигмовидной и нисходящей кишках, но в тяжелых случаях может быть тотальное поражение. В литературе приведена классификация морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки при ПМК (рис. 4) А.В. Price, D.R. Davice (1977), где авторы выделяют три типа изменений в зависимости от степени выраженности процесса [3, 12]:

— I тип: мелкие поверхностные эрозии с очаговыми наложениями фибрина с примесью слизи, полиморфно-клеточной инфильтрацией, с возможным уменьшением бокаловидных клеток; в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки — отек, полнокровие, небольшие очаговые скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов;

— II тип: множественные участки некроза поверхностного эпителия с вовлечением нескольких крипт, наличие толстого слоя фибрина (фибринозная пленка), слизи, слущенных клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов на поверхности, субэпителиальный отек;

— III тип: множественные участки воспаления с некрозом эпителия не только верхних слоев, но и всей толщи слизистой оболочки, вплоть до некроза; в строме густая полиморфно-клеточная инфильтрация с пропитыванием фибрина, очаги некроза, участки атрофии эпителия разной степени выраженности со снижением секреции слизи [3]. В целом бляшки при ПМК состоят из фибрина, муцина, слущенных эпителиальных клеток, разрушенных лейкоцитов и микробной флоры кишечника [3].

Американская коллегия радиологов при подозрении на осложненное течение *C. difficile*-ассоциированного колита рекомендует проведение компьютерной томографии брюшной полости. К наиболее характерным изменениям относятся: выраженное утолщение стенок толстой кишки, асцит, нерегулярные контуры стенок толстой кишки [5, 12].

### Лечение

На сегодняшний день существует ряд международных клинических рекомендаций по лечению *C. difficile*-инфекции, основные положения которых приведены ниже.

Согласно рекомендациям, лечение асимптомного носительства не рекомендуется [19].

При установлении диагноза *C. difficile*-ассоциированного колита лечение необходимо начинать незамедлительно. Первый шаг — отмена антибиотика, вызвавшего диарею, что в ряде случаев может восстановить естественную флору кишечника и нормальное функционирование пищеварительного тракта [3, 5, 7, 10, 13, 15, 19, 20].

Лечебная тактика имеет две основные цели: санацию кишечника от *C. difficile*; купирование воспалительного процесса в кишечнике.

Неотъемлемой частью стандартной терапии пациентов с *C. difficile*-ассоциированным колитом является антибактериальная терапия, которая должна ограничить колонизацию кишечника *C. difficile* и оказать противовоспалительное действие. *C. difficile* наиболее чувствительны к ванкомицину и метронидазолу.

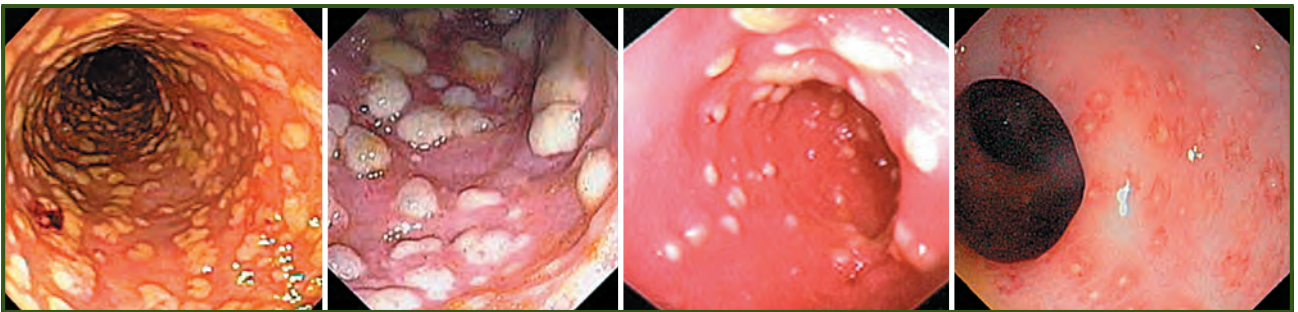


Рисунок 3 — Псевдомембраны на слизистой оболочке сигмовидного отдела

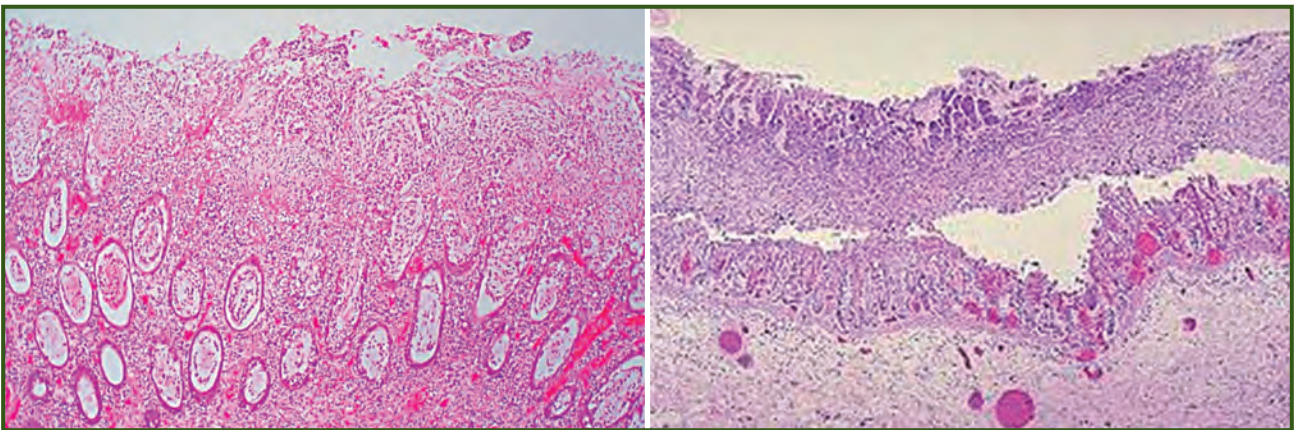


Рисунок 4 — Псевдомембранозный колит. Гистологический препарат слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилин-эозином

Ванкомицин оказывает более выраженное действие на инфекцию *C. difficile*. Эффективным средством в лечении *C. difficile*-ассоциированного колита также является более новый антибиотик фидаксомицин, который может применяться вместо ванкомицина. Обязательным условием является энтеральное назначение антибиотиков, так как при парентеральном их введении в кишечнике не всегда создается достаточная их концентрация, в связи с чем может не наступить полная санация от *C. difficile* [2–6, 8, 12–15, 30, 39, 40].

Пациентам с легкой и среднетяжелой формой заболевания назначается метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день *per os* в течение 10 дней [5, 32, 39].

Пациентам с тяжелым течением *C. difficile*-ассоциированного колита изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день вместе с метронидазолом по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней [5, 6, 13, 14, 32, 39].

Ухудшение состояния пациента с возникновением гипотонии, гипертермии выше 38,5 °С, при задержке стула, выраженном вздутии живота, изменении сознания, лейкоцитозе свыше  $15 \times 10^9$  или лейкопении ниже  $2 \times 10^9$ , повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности требует перевода в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. Наряду с инфузионной терапией назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день [14, 39].

В случае использования фидаксомицина (вместо ванкомицина) он назначается в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [6, 12, 15, 17].

Важным элементом лечения является инфузионная терапия, призванная устранить белково-электролитные нарушения, а также обеспечить коррекцию обезвоживания [5, 6].

Среди дополнительных средств могут быть применены сорбенты, в частности диоктаэдрический смектит, которые способны нейтрализовать активность токсинов *C. difficile*. Однако обязательно следует соблюдать временной интервал между применением сорбентов и антибиотиков, чтобы сорбирующее действие не помешало эффекту пероральных антибиотиков.

Также рекомендуется использование у этих пациентов пробиотиков, которые назначаются после завершения курса антибиотикотерапии с целью профилактики рецидивов *C. difficile*-ассоциированного колита, как правило, длительно (до 3 месяцев). С этой же целью используются пробиотики на основе бифидо- и лактофлоры (в частности, *L. rhamnosus*, *B. longum*,

*B. bifidum*, *B. infantis* и другие), а также препараты на основе непатогенных дрожжей *Saccharomyces boulardii* [5, 6, 13, 14].

Следует избегать у больных с *C. difficile*-ассоциированным колитом препаратов, угнетающих моторику пищеварительного тракта (лоперамид), чтобы не спровоцировать осложнения колита [13].

Сообщают об эффективности трансплантации фекальной микрофлоры у пациентов с рецидивирующим течением клостридиального колита и неэффективной антибиотикотерапией [2, 5, 6, 12, 15, 20, 41], кроме пациентов с онкологической патологией [40].

В тяжелых случаях *C. difficile*-ассоциированного колита при неэффективности консервативной терапии и развитии опасных осложнений рассматривается вопрос о необходимости хирургического лечения, в частности проведения колэктомии. Показаниями к ее проведению служат перфорация кишки, развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов острого живота [1, 2, 5, 13, 32].

Неприятной особенностью *C. difficile*-ассоциированного колита является возможность развития рецидивов. При рецидивах повторяются курсы антибактериальных средств (метронидазол, ванкомицин/фидаксомицин). Важный элемент профилактики рецидивов — рациональное использование пробиотиков [13].

## Прогноз

Некоторые пациенты с умеренным течением клостридиального колита могут выздороветь без специфической терапии, но длящаяся несколько недель диарея может приводить к истощению, поэтому даже при умеренном течении заболевания показано лечение [12].

Примерно у 20–27 % пациентов, пролеченных по поводу первого эпизода *C. difficile*-ассоциированного колита, развивается рецидив заболевания, причиной чего может быть неполная санация от спор либо повторное заражение [8, 12, 13].

Смертность от клостридиальной диареи зависит от тяжести течения, сопутствующей патологии, возраста пациентов и колеблется, по данным различных авторов, от 9,3 до 22 %. При развитии молниеносной формы *C. difficile*-ассоциированного колита летальность может достигнуть 53–60 % [8].

## Профилактика

В связи со способностью *C. difficile* к образованию спор и биопленок, что влияет на значительное распространение данного микроорганизма, чрезвычайно важными считаются профилактические мероприятия по борьбе с клостридиальной инфекцией [14].

Исследовательская группа Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) по *C. difficile* (ESGCD) недавно опубликовала ряд руководств, касающихся мер по профилактике инфекции *C. difficile* в условиях медицинских учреждений. По мнению комитета, для предупреждения развития *C. difficile*-инфекции в

лечебных учреждениях необходимы оптимизация политики применения антибиотиков и строгое соблюдение принципов инфекционного контроля: использование средств индивидуальной защиты (перчатки и халаты/одноразовые фартуки) для уменьшения передачи *C. difficile*, использование мер предосторожности при контакте с больными, внедрение ежедневной экологической спорицидной дезинфекции и терминальной дезинфекции помещений пациентов с кластридиальной инфекцией для снижения передачи *C. difficile*, проведение эпиднадзора за пациентами с *C. difficile*-ассоциированным колитом в сочетании со своевременной обратной связью с показателями инфицирования как на уровне больницы, так и на уровне отделения, внедрение протоколов по сокращению продолжительности антибиотикотерапии, обучение работников здравоохранения профилактике *C. difficile*-ассоциированного колита с целью расширения их знаний и навыков по стратегиям профилактики [3–5, 8, 10, 18].

Важным моментом является, по мнению специалистов, и сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет [1, 2, 13, 18, 39].

При этом не рекомендуется проведение скрининга с целью выявления зараженных пациентов или носителей *C. difficile* как способа снижения риска развития кластридиального колита, а также скрининга у работников здравоохранения на наличие инфекции *C. difficile* в качестве рутинной контрольной меры развития кластридиального колита [5, 12].

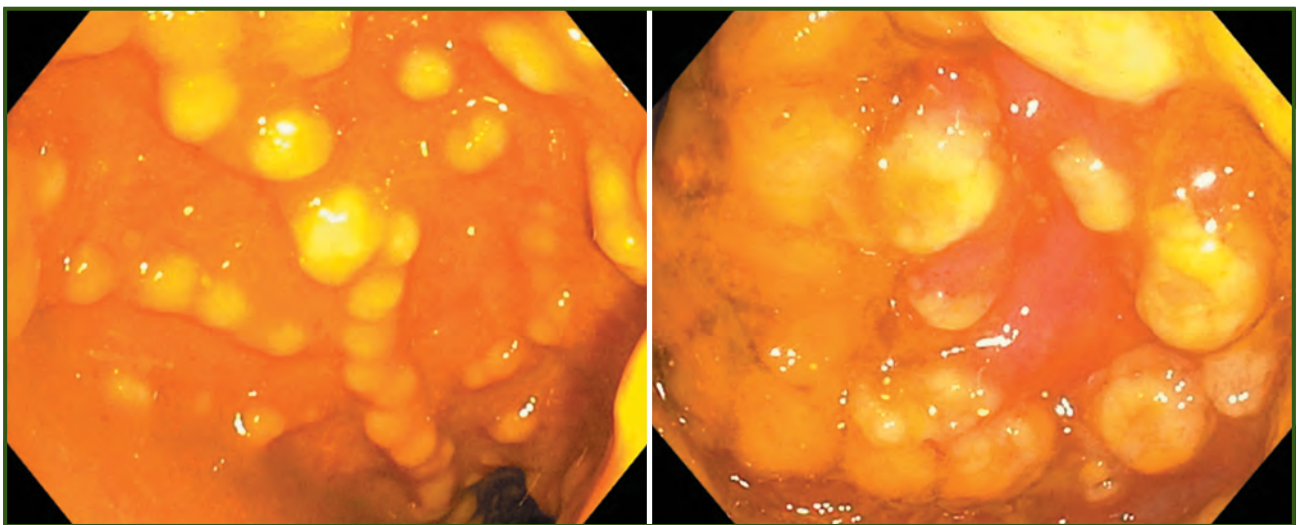
### Клинический случай

Больной Н., 78 лет, работающий пенсионер, поступил в клинику Института гастроэнтерологии НАМН Украины в январе 2019 года с жалобами на общую слабость, частый водянистый стул небольшого объема до 10 раз в сутки, спастическую боль в околопупочной области, повышение температуры тела до 39 °С, головокружение, метеоризм.

Из анамнеза известно, что пациент длительно страдает гипертонической болезнью, принимает арифон и лизиноприл. Наблюдается в течение трех лет у уролога по поводу гипертрофии предстательной железы. В течение ряда лет лечился у ревматолога по поводу подагры. Туберкулез, вирусные гепатиты, малярию, тифы, венерические заболевания и злокачественные новообразования у себя и у родственников отрицает. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголь не употребляет. Прием наркотических веществ отрицает.

Считает себя больным около двух недель, когда при амбулаторном обследовании выявили гипертрофию простаты и уролог назначил лечение азитромицином по 500 мг 1 раз в день в течение 9 дней. На фоне лечения самочувствие больного резко ухудшилось — появился частый жидкий водянистый стул до 12–15 раз в сутки, спастические боли вокруг пупка, вздутие живота, общая слабость и головокружение, повышение температуры до 38 градусов. По месту жительства проводимое лечение эффекта не имело. Поступил в клинику для уточнения диагноза и лечения.

При объективном осмотре общее состояние средней тяжести, обусловлено основным заболеванием (дегидратационный и диспептический синдром). Сознание ясное, положение в постели активное. Вес — 79 кг, рост — 170 см, индекс массы тела — 27,3. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечный аппарат не изменен. Активные и пассивные движения в суставах возможны в полном объеме. Щитовидная железа не увеличена. Периферических отеков нет. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над легкими чистый, ясный легочный звук. Аускультативно — везикулярное дыхание на всем протяжении легочных полей. Область сердца не изменена. Границы относительно сердечной тупости расширены на 1,5 см влево. Аускультативно — тоны сердца приглушены. Пульс 90 ударов в 1 минуту удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное



**Рисунок 5 — Эндоскопическое фото слизистой оболочки сигмовидного отдела ободочной кишки пациента Н. Множественные псевдомембраны беловато-желтого цвета**

давление — 90/60 мм ртутного столба. Язык густо обложен белым налетом, суховат. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастральной области и вокруг пупка. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Край печени закруглен. Селезенка не пальпируется. Симптомы Керра, Ортнера, Дежардена, Георгиевского отрицательные. Симптомы раздражения брюшины не вызываются. Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный. Периферических отеков нет. Суточный диурез до 1,1 литра.

Общий анализ крови: гемоглобин — 142 г/л, эритроциты —  $4,8 \times 10^{12}$ ; цветной показатель — 0,87; тромбоциты — 263 000, лейкоциты —  $30,6 \times 10^9$  (палочкоядерные нейтрофилы — 14 %), СОЭ — 25 мм в час. Таким образом, анализ крови сигнализировал о выраженном бактериальном воспалении.

Биохимический анализ крови: общий белок — 48 г/л, альбумин — 28,6 г/л, билирубин — 8,8 мкмоль/л, АЛТ — 13,6 ммоль/л, АСТ — 16,7 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 90,3 Е/л, ГГТ — 34,4 Е/л, глюкоза — 8,5 ммоль/л, мочевины — 10,5 ммоль/л, креатинин — 149,7 мкмоль/л. Эти данные указывали на значительное снижение уровня белка, а также нарушение почечной функции.

Копроцитограмма: кал не оформлен, жидкий, оранжевого цвета, слизь ++++, реакция щелочная, реакция на скрытую кровь в кале отрицательная, умеренная креаторея и амилорея, лейкоциты — свыше 100 в поле зрения, эритроциты — до 10 в поле зрения, простейшие и яйца гельминтов не обнаружены.

С учетом жалоб пациента, данных анамнеза, объективных признаков, а также лабораторных показателей наиболее вероятным диагнозом рассматривался псевдомембранозный колит.

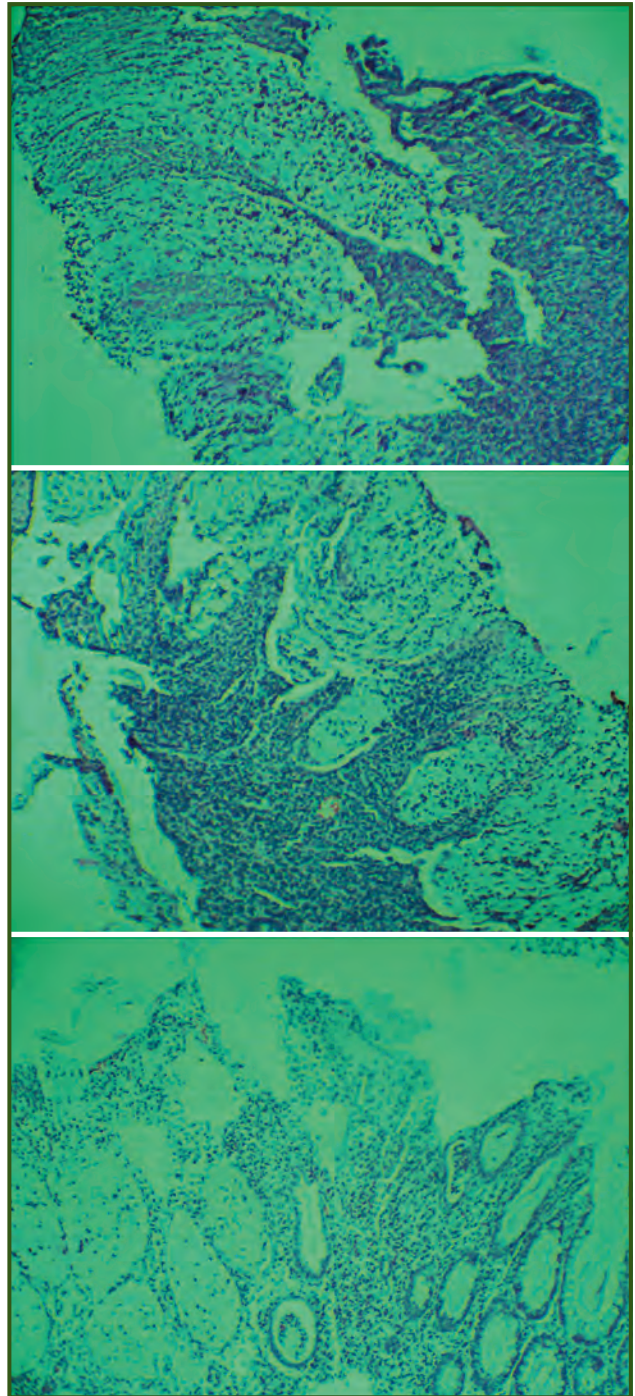
Пациенту выполнен анализ кала на токсин А/В *C. difficile*: выявлено наличие токсина.

Выполнено ультразвуковое исследование: признаки стеатогепатоза, хронического холецистита, полипа желчного пузыря, хронического панкреатита, косвенные признаки патологии кишечника, нельзя исключить явления частичной кишечной непроходимости. На обзорной рентгенографии брюшной полости данные в пользу частичной кишечной непроходимости не подтвердились.

Заключение компьютерной томографии: признаки хронического колита, дивертикулеза сигмовидной кишки, незначительного асцита, гепатолиенального синдрома, застойного желчного пузыря, солитарных простых кист почек, гипертрофии предстательной железы, двустороннего гидроторакса, гидроперикарда. Задержка жидкости в полостях, вероятно, была связана с гипопротеинемией.

Через несколько дней терапии после умеренного клинического и лабораторного улучшения была выполнена видеокOLONOSКОПИЯ: наружный осмотр перианальной области без особенностей. Аппарат введен в купол слепой кишки. Тонус кишки повышен. Гаустрация не визуализируется. В прямой кишке слизистая очагово гиперемирована, неравномерно отечная, с

очагово стертым сосудистым рисунком. В сигмовидной кишке визуализируются единичные дивертикулы средних размеров. В ободочной кишке на фоне гиперемированной слизистой визуализируются множественные беловато-желтые наложения (псевдомембраны) до 5–6–10 мм в диаметре с контактной ранимостью, большее их количество отмечается в правых отделах толстой кишки. В слепой кишке и восходящем отделе толстой кишки значительный фибринозный налет, повышенная контактная ранимость, ткань при инстру-



**Рисунок 6 — Гистологические препараты слизистой оболочки сигмовидного отдела толстой кишки пациента Н. Окраска гематоксилин-эозином**

ментальной пальпации мягкая (взята биопсия), кровоточивость повышена.

Заключение: диффузный псевдомембранозный колит. Дивертикулез сигмовидного отдела ободочной кишки.

При гистологическом исследовании биоптатов (рис. 5, 6) выявлены данные в пользу псевдомембранозного колита; в некротизированной ткани небольшие донные участки крипт; бляшки образованы наложением фибрина, густо инфильтрованы полиморфноядерными нейтрофильными лейкоцитами.

Таким образом, клинико-анамнестические, лабораторные, эндоскопические и морфологические данные подтвердили наличие у пациента псевдомембранозного колита тяжелой степени.

Пациент принимал комплексную терапию, включающую антибиотики (ванкомицин и метронидазол), салофальк, пробиотики (пробиолог), спазмолитики (дуспаталин), инфузионную дезинтоксикационную терапию (реосорбилакт, трисоль, раствор Рингера, аминол), 10% раствор альбумина.

В процессе лечения самочувствие больного улучшилось. Частота стула снизилась сначала до 3–4 раз в сутки, а в последние 3 дня пребывания в клинике стул стал оформленным и осуществлялся 1 раз в день. Температура тела нормализовалась. Улучшились лабораторные показатели: через 2 недели лечения в анализе крови: лейкоциты —  $12,7 \times 10^9$  (палочкоядерные лейкоциты — 9 %), общий белок — 67 г/л, альбумин — 38,4 г/л, мочевины — 4,89 ммоль/л, креатинин — 99,7 мкмоль/л; в копрограмме лейкоциты не определялись.

Пациент был выписан с улучшением на амбулаторное лечение.

## Выводы

Таким образом, с учетом увеличения заболеваемости *C. difficile*-инфекцией (особенно среди хирургических пациентов), расширения групп риска, роста частоты тяжелых, рефрактерных к медикаментозному лечению форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентными штаммами, продуцирующими бинарный токсин, склонности к рецидивированию и ростом летальности, *C. difficile*-ассоциированный колит представляет собой актуальную проблему здравоохранения, требующую дальнейшего изучения и четкого понимания с целью своевременной диагностики, лечения и предупреждения осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и личной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

**Вклад авторов в подготовку статьи.** Сбор материала, его анализ и написание текста проводились авторами совместно: *Степанов Ю.М.* — общее руководство проектом, литературный обзор; *Симонова Е.В.* — проведение литературного поиска, литературный обзор; *Будзак И.Я.* — проведение литературного поиска, описание клинического случая; *Кононов И.Н.* — описание клинического случая.

**Дополнительная информация.** Работа выполнена на базе ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

## References

1. Ivashkin VT, Shifrin OS, Tertychny AS. Clostridium difficile-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):5-17. (in Russian).
2. Lysiuk YuS, Kohut LM, Romanchak DL, Voitovych OV. Pseudomembranous colitis - the practical aspects of diagnosis and treatment (brief literature review). *Hospital Surgery. Journal named by LYa Kovalchuk*. 2017;(4):96-102. (in Ukrainian).
3. Lysiuk YuS, Andriuschenko VP, Kohut LM, Hirniak OT, Lysiuk IS. Pseudomembranous colitis: multidisciplinary principles of prevention, diagnosis and treatment policy. *Scientific Herald of Uzhhorod University. Series Medicine*. 2016;(54):105-111. (in Ukrainian).
4. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085.
5. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019;14:8. doi:10.1186/s13017-019-0228-3.
6. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, et al. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2015;10:38. doi:10.1186/s13017-015-0033-6.
7. Goncharik II, Tsarev VP, Malaia TV. Pseudomembranoznyi kolit. *Voennaia meditsina*. 2010;(16):112-116. (in Russian).
8. Chyornenkaya TV. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention (literature review). *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2016;(1):33-39. (in Russian).
9. Sheptulin AA. Refractory and recurrent forms of colitis associated with Clostridium difficile. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(2):50-53. (in Russian).
10. Safdar N, Henderson S. Clostridium Difficile Infection: Prevention, Diagnosis And Treatment. *Adult/Pediatric - Inpatient/Ambulatory/Emergency Department Clinical Practice Guideline*. Madison, WI: UWHealth; 2018. 29 p.
11. Mullish BH, Williams HR. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):237-241. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-237.
12. Aberra FN, Anand BS. Clostridioides (Clostridium) Difficile Colitis. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/186458-overview>. Accessed: July 25, 2019.
13. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayev IV, et al. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56-65. (in Russian).
14. Shelygin IuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, et al. Klinicheskie rekomendatsii Natsional'noi assotsiatsii spetsialistov po kontroliu infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi i Obshcherossiiskoi obshchestvennoi nekommercheskoi organizatsii Aassotsiatsiia koloproktologov Rossii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike Klostridium Difficile-assotsirovannoi diarei (CDI) [Clinical guidelines of the National Association of Specialists in

the Control of Infections Associated with the Provision of Medical Care and the All-Russian Public Non-Profit Organization Association of Coloproctologists of Russia for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDI)]. Moscow; 2017. 51 p. (in Russian).

15. Guery B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019;366:14609. doi:10.1136/bmj.14609.

16. Curcio D, Cané A, Fernández FA, Correa J. Clostridium difficile-associated Diarrhea in Developing Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Ther*. 2019;8(1):87-103. doi:10.1007/s40121-019-0231-8.

17. Vindigni SM, Surawicz CM. C. difficile Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(7):e99. doi:10.1038/ctg.2015.24.

18. Safin AL, Achkasov SI, Sukhina MA, Sushkov OI. Risk factors for diarrhea associated with Clostridium difficile in coloproctological patients (review). *Koloproktologia*. 2017;(59):59-67. doi:10.33878/2073-7556-2017-0-1-59-67. (in Russian).

19. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities—a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014;18(3):223-232. doi:10.1007/s10151-013-1081-0.

20. Linsenmeyer K, O'Brien W, Brecher SM, et al. Clostridium difficile Screening for Colonization During an Outbreak Setting. *Clin Infect Dis*. 2018;67(12):1912-1914. doi:10.1093/cid/ciy455.

21. Lawley TD, Croucher NJ, Yu L, et al. Proteomic and genomic characterization of highly infectious Clostridium difficile 630 spores. *J Bacteriol*. 2009;191(17):5377-5386. doi:10.1128/JB.00597-09.

22. Schenck LP, Beck PL, MacDonald JA. Gastrointestinal dysbiosis and the use of fecal microbial transplantation in Clostridium difficile infection. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):169-180. doi:10.4291/wjgp.v6.i4.169.

23. Beer LA, Tatge H, Schneider C, et al. The Binary Toxin CDT of Clostridium difficile as a Tool for Intracellular Delivery of Bacterial Glucosyltransferase Domains. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):225. doi:10.3390/toxins10060225.

24. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 4:S63-S81. doi:10.1016/j.cmi.2016.03.010.

25. De Rosa FG, Cavallerio P, Corcione S, et al. Molecular characterization of toxigenic Clostridium difficile in a northern Italian hospital. *Curr Microbiol*. 2015;70(2):154-155. doi:10.1007/s00284-014-0690-9.

26. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5):134. doi:10.3390/toxins8050134.

27. Kuehne SA, Coltery MM, Kelly ML, Cartman ST, Cockayne A, Minton NP. Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic Clostridium difficile strain. *J Infect Dis*. 2014;209(1):83-86. doi:10.1093/infdis/jit426.

28. McFarland LV. Renewed interest in a difficult disease: Clostridium difficile infections—epidemiology and current treatment strategies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(1):24-35. doi:10.1097/MOG.0b013e32831da7c4.

29. Howerton A, Ramirez N, Abel-Santos E. Mapping interactions between germinants and Clostridium difficile spores. *J Bacteriol*. 2011;193(1):274-282. doi:10.1128/JB.00980-10.

30. Oldfield EC IV, Oldfield EC III, Johnson DA. Clinical

update for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(1):1-26. doi:10.4292/wjgpt.v5.i1.1.

31. Kociolek LK, Gerding DN. Clinical Utility of Laboratory Detection of Clostridium difficile Strain BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol*. 2016;54(1):19-24. doi:10.1128/JCM.02340-15.

32. Adams SD, Mercer DW. Fulminant Clostridium difficile colitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(4):450-455. doi:10.1097/MCC.0b013e3282638879.

33. LaBarbera FD, Nikiforov I, Parvathenani A, Pramil V, Gorrepati S. A prediction model for Clostridium difficile recurrence. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015;5(1):26033. doi:10.3402/jchimp.v5.26033.

34. Petrosillo N. Tackling the recurrence of Clostridium difficile infection. *Med Mal Infect*. 2018;48(1):18-22. doi:10.1016/j.medmal.2017.10.007.

35. Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, Marcil-Héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):574-580. doi:10.1093/cid/civ958.

36. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 6:21-27. doi:10.1111/1469-0691.12046.

37. Samie AA, Traub M, Bachmann K, Kopischke K, Theilmann L. Risk factors for recurrence of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1351-1354. doi:10.5754/hge12588.

38. Holler JG, Henriksen DP, Mikkelsen S, Rasmussen LM, Pedersen C, Lassen AT. Erratum to: Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):103. doi:10.1186/s13049-017-0429-2.

39. Bulloch M. New Treatment Guidelines for Clostridium Difficile. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/contributor/marilyn-bulloch-pharmd-bcps/2018/02/new-treatment-guidelines-for-clostridium-difficile>. Accessed: February 16, 2018.

40. Cao F, Chen CX, Wang M, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect*. 2018;98(1):4-13. doi:10.1016/j.jhin.2017.08.017.

41. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(8):693-702. doi:10.1097/MCG.0000000000000046.

42. Shah DN, Aitken SL, Barragan LF, et al. Economic burden of primary compared with recurrent Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2016;93(3):286-289. doi:10.1016/j.jhin.2016.04.004.

43. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon*. 2015;61(5):181-206. doi:10.1016/j.disamonth.2015.01.006.

44. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3162-3171. doi:10.1200/JCO.18.00407.

Получено/Received 16.06.2020

Рецензировано/Revised 27.06.2020

Принято в печать/Accepted 06.07.2020 ■

Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Сімонова О.В.<sup>1</sup>, Будзак І.Я.<sup>2</sup>, Кононов І.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### ***Clostridium difficile*-асоційований коліт: огляд літератури, клінічний випадок**

**Резюме.** У статті подані сучасні уявлення про інфекцію *Clostridium difficile* (*C. difficile*): наводиться сучасна класифікація, розбираються питання епідеміології, етіології, патогенезу кишкових порушень, клінічні аспекти цього захворювання, а також лабораторні, ендоскопічні, морфологічні прояви. Наведені сучасні міжнародні підходи до лікування *C. difficile*-інфекції. *C. difficile*-асоційований коліт — захворювання, що розвивається при порушенні кишкового мікробіома з надлишковою колонізацією *C. difficile*, токсини якої викликають запалення та пошкодження слизової оболонки товстої кишки та діарею. Прийом антибіотиків призводить до пригнічення ендогенної мікрофлори та розмноження *C. difficile* завдяки плазмідам спорутворення; після скасування препаратів спори переходять у вегетативну форму бактерій і починають виробляти токсини; в результаті пошкодження ендотелію, великих запальних змін у слизовій оболонці товстої кишки формуються ділянки некрозу на поверхні епітелію з утворенням псевдомембран (ексудативних бляшок). Клостридіальна інфекція призводить до широкого спектра клінічних проявів — від безсимптомного носійства, помірної, неускладненої діареї до загрозливого життя псевдомембранозного коліту — тяжкої клінічної форми *C. difficile*-асоційованого коліту, викликаного токсигенною формою *C. difficile*, характерною ознакою якого є фібринозні накладення на слизовій оболонці товстої кишки

(псевдомембрани), виявлені при ендоскопічному дослідженні. Золотим стандартом і найбільш інформативним методом верифікації діагнозу є виявлення токсинів *C. difficile* в калі. В діагностиці *C. difficile*-асоційованого коліту важливу роль відіграють також оцінка лабораторних показників, ендоскопічне та морфологічне дослідження. При встановленні діагнозу псевдомембранозного коліту лікування необхідно починати негайно. Перший крок — скасування антибіотика, що викликав діарею. Невід'ємною частиною стандартної терапії пацієнтів із *C. difficile*-асоційованим колітом є антибактеріальна терапія, яка повинна обмежити колонізацію кишечника *C. difficile* та виявити протизапальну дію. *C. difficile* є найбільш чутливими до ванкоміцину і метронідазолу. Обов'язковою умовою є ентральне призначення антибіотиків, оскільки при парентеральному їх введенні в кишечнику не завжди створюється достатня їх концентрація, через що може не настати повна санація від *C. difficile*. У статті показано і проаналізовано клінічний випадок у пацієнта з даним захворюванням, який проходив лікування в Інституті гастроентерології НАМН України.

**Ключові слова:** *Clostridium difficile*-інфекція; *Clostridium difficile*-асоційований коліт; псевдомембранозний коліт; огляд літератури; етіологія; епідеміологія; діагностика; лікування; клінічний випадок

Y.M. Stepanov<sup>1</sup>, E.V. Simonova<sup>1</sup>, I.Y. Budzak<sup>2</sup>, I.N. Kononov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of MH of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### ***Clostridium difficile*-associated colitis: literature review, case report**

**Abstract.** The article presents modern ideas about *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infections: the modern classification is given, the questions of epidemiology, etiology, the pathogenesis of intestinal disorders, the clinical aspects of this disease, as well as laboratory, endoscopic, morphological manifestations are considered. Modern international approaches to the treatment of *C. difficile* infection are presented. *C. difficile*-associated colitis is a disease that develops with an intestinal microbiome disorder with excessive colonization of *C. difficile*, the toxins of which cause inflammation and damage to the colon mucosa and diarrhea. The antibiotics intake leads to the inhibition of endogenous microflora and propagation of *C. difficile* due to spore-forming plasmids; after drug withdrawal spores go into the vegetative form of bacteria and begin to produce toxins; as a result of damage to the endothelium, extensive inflammatory changes in the mucous membrane of the colon, patches of necrosis are formed on the surface of the epithelium with the formation of pseudomembranes (exudative plaques). The Clostridial infection leads to a wide range of clinical manifestations from an asymptomatic course, moderate, uncomplicated diarrhea to life-threatening pseudomembranous colitis — a severe clinical form of *C. difficile*-associated colitis caused by the toxigenic form of *C. difficile*, a characteristic feature of which are fibrinous deposits on the

colon mucosa (pseudomembranes) identified by endoscopic examination. The gold standard and the most informative method for verifying a diagnosis is the detection of *C. difficile* toxins in feces. In the diagnosis of *C. difficile*-associated colitis, an important role belongs to the assessment of laboratory parameters, endoscopic and morphological examinations. When pseudomembranous colitis is diagnosed, treatment should be started immediately. The first step is to cancel the antibiotic that has caused diarrhea. The necessary part of standard therapy for patients with *C. difficile*-associated colitis is an antibiotic therapy, which limits *C. difficile* colonization of the intestines and has an anti-inflammatory effect. *C. difficile* is most sensitive to vancomycin and metronidazole. The enteral administration of antibiotics is necessary since their parenteral administration in the intestine does not always create a sufficient concentration of antibiotics, and therefore, complete liquidation of *C. difficile* may not occur. The article shows and analyzes the clinical case of the patient with this disease who was treated at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Keywords:** *Clostridium difficile* infection; *Clostridium difficile*-associated colitis; pseudomembranous colitis; literature review; etiology; epidemiology; diagnosis; treatment; clinical case